

LA DEPRESSION : UNE MALADIE UN JOUR CURABLE ?

Les psychédéliques, meilleur traitement contre la dépression ?



Autrice : Berthet Elise (2CC)

Directrice de mémoire : Weides Saskia

Date : 2022/2023

Table des matières

1.	Introduction	2
2.	Qu'est-ce qu'une dépression ?	4
2.1.	Les différents types de dépressions	5
2.1.1.	Les troubles dépressifs unipolaires.....	5
	• L'épisode dépressif isolé	5
	• La dépression récurrente	5
	• La dysthymie	6
2.1.2.	La dépression bipolaire I	6
2.1.3.	La dépression bipolaire II	7
2.1.4.	Autres troubles liés à la dépression.....	7
	• Le trouble anxieux et dépressif mixte.....	7
	• L'épisode dépressif psychotique.....	7
2.2.	Les périodes à risques.....	8
2.2.1.	L'adolescence	8
2.2.2.	La maternité	8
2.2.3.	La maladie	9
2.2.4.	La vieillesse.....	9
2.2.5.	La dépression en association avec le stress	10
2.3.	Les causes	11
2.3.1.	Les facteurs biologiques.....	11
	• Déséquilibre chimique en monoamines	12
	• L'axe HHS (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien)	12
	• La prédisposition génétique	13
	• Le microbiote intestinal.....	13
	• Les maladies infectieuses	15
2.3.2.	Les facteurs environnementaux.....	15
2.4.	Les conséquences au niveau du cerveau	16
3.	Les antidépresseurs traditionnels	17
3.1.	Les différentes classifications.....	18
3.1.1.	Les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO)	18
3.1.2.	Les antidépresseurs tricycliques	19
3.1.3.	Les inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS)	19
3.1.4.	Inhibiteur de sérotonine et de noradrénaline (IRSNA)	19

3.2.	Leurs controverses	20
3.2.1.	Efficacité	20
3.2.2.	Effets secondaires	21
3.2.3.	Risque de dépendance	21
4.	Le traitement avec des psychédéliques	22
4.1.	Leur historique et controverses	22
4.2.	Leur agissement au niveau neurologique	24
4.2.1.	Exemple de psychédélique phényléthylamine : la MDMA	25
	• Etudes concernant son effet en tant que traitement contre la dépression.....	25
4.2.2.	Exemple de psychédélique tryptamine : la psilocybine	25
	• Etudes concernant son effet en tant que traitement contre la dépression.....	25
4.2.3.	La kétamine	28
	• Etudes concernant son effet en tant que traitement contre la dépression.....	29
5.	Conclusion.....	31
6.	Sources	32

1. Introduction

La dépression est une maladie mentale encore très sous-estimée dans notre société, puisqu'elle concerne beaucoup plus de monde que la plupart penseraient. Il est estimé qu'une personne sur cinq en a souffert ou en souffrira au moins une fois au cours de sa vie. Ainsi, selon l'OMS, plus de 300 millions de personnes seraient concernées au monde entier.

Même si nous commençons à progresser en l'adressant plus fréquemment, la dépression comme beaucoup d'autres troubles psychologiques restent encore des sujets tabous dont nous évitons de parler.

Non seulement elle affecte la personne touchée par la maladie, mais également les gens entourant celle-ci qui ne savent souvent pas comment l'aider entre autres à cause de connaissances insuffisantes à ce sujet.

Ces dernières dizaines d'années beaucoup de nouvelles formes de traitements ont été étudiées dont le but est de trouver une alternative aux antidépresseurs « classiques » qui engendrent souvent des effets secondaires indésirables. En plus de cela, ces antidépresseurs classiques n'ont aucun effet bénéfique auprès de 30% des patients. Ils restent pourtant omniprésents en tant que traitement principal contre des dépressions plus sévères.

Une première partie de ce mémoire abordera d'abord la dépression en soi avec ses différents types, ses effets au niveau du cerveau. Une autre partie se concentrera ensuite sur le fonctionnement et l'efficacité des antidépresseurs médicamenteux courants, puis celui des psychédéliques qui selon certains scientifiques auraient le potentiel de « révolutionner » le traitement actuel d'une dépression sévère. Enfin la question qui se posera est si ces nouvelles formes de traitement médicamenteux pourraient être une mesure complémentaire en aidant ceux qui n'ont pas été guéri par des antidépresseurs ou si leur risque de dépendance reste tout de même trop élevé.

2. Qu'est-ce qu'une dépression ?

La dépression est un trouble mental qui ne devrait pas être confondu avec des expériences normales de la vie. Contrairement à la tristesse ordinaire, la maladie est permanente, difficilement réductible pouvant non seulement affecter la santé mentale, mais aussi la santé physique de la personne concernée. Les symptômes de celle-ci varient fortement d'une personne à une autre.

Parmi les symptômes psychiques typiques l'on compte par exemple :

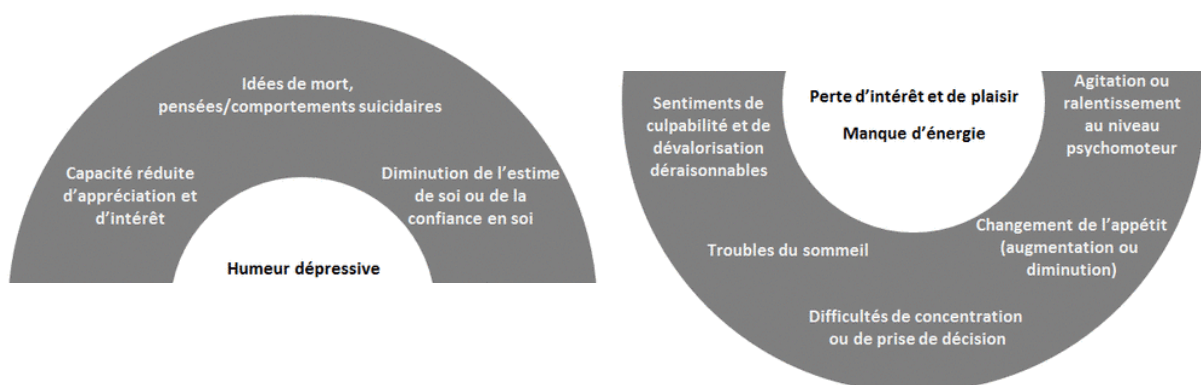
- Humeur constamment triste, anxieuse ou vide
- Sentiment de culpabilité, d'inutilité, d'impuissance ou de désespoir
- Perte d'intérêt ou de plaisir pour des activités normalement appréciées
- Perte d'expression émotionnelle
- Perte ou gain d'appétit
- Fatigue inhabituelle sans grand effort physique
- Isolement social
- Problèmes de concentration, de mémoire ou de prise de décision
- Agitation ou irritabilité inhabituelle
- Pensées suicidaires

Les symptômes physiques typiques d'une dépression sont par exemple :

- Perte ou gain de poids
- Perte d'intérêt sexuel
- Maux de tête
- Problèmes cardiaques, de respiration ou gastro-intestinaux
- Douleurs au dos ou abdominales

Dans certains cas le patient subit uniquement des symptômes physiques, l'on parle alors d'une dépression larvée ou masquée. Son diagnostic est souvent plus compliqué, puisque les symptômes ne sont pas immédiatement associés à la dépression.

Il existe différents systèmes de classification afin de diagnostiquer la maladie. En Europe la CIM (Classification Internationale des Maladies) est celle la plus utilisée. Selon celle-ci un trouble ou épisode dépressif est diagnostiqué lorsque le patient présente au moins deux de ces symptômes ci-dessous pendant une période d'au moins deux semaines. Selon le nombre et l'intensité des symptômes, l'on définit une dépression légère, modérée ou sévère.



Document 1 : Symptômes pouvant indiquer une dépression selon la CIM

2.1. Les différents types de dépressions

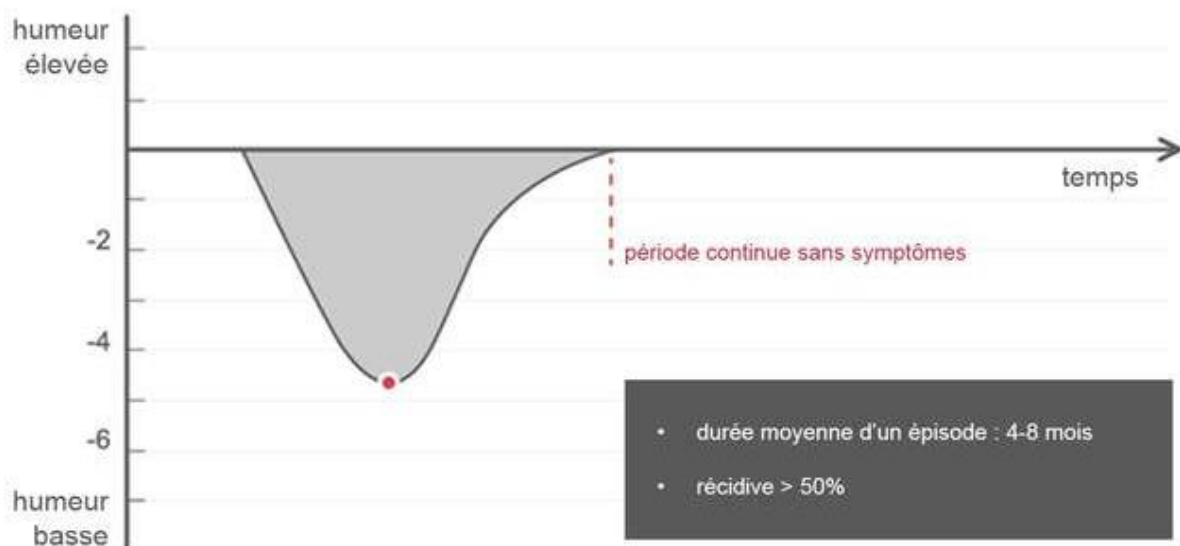
Mêmes si les symptômes des différents types de dépressions restent similaires, ils se différencient par leur quantité, le moment dans lequel ils surviennent, leur gravité et leur persistance. Il est important pour un médecin de savoir différencier et reconnaître ces sous-types afin de prescrire un traitement adéquat au patient.

2.1.1. Les troubles dépressifs unipolaires

Des nombreuses recherches ont pu montrer qu'une dépression survient presque toujours sous forme de poussées. Dans le cas d'une dépression unipolaire ces poussées se manifestent uniquement par les symptômes typiques. Elle regroupe 3 types principaux :

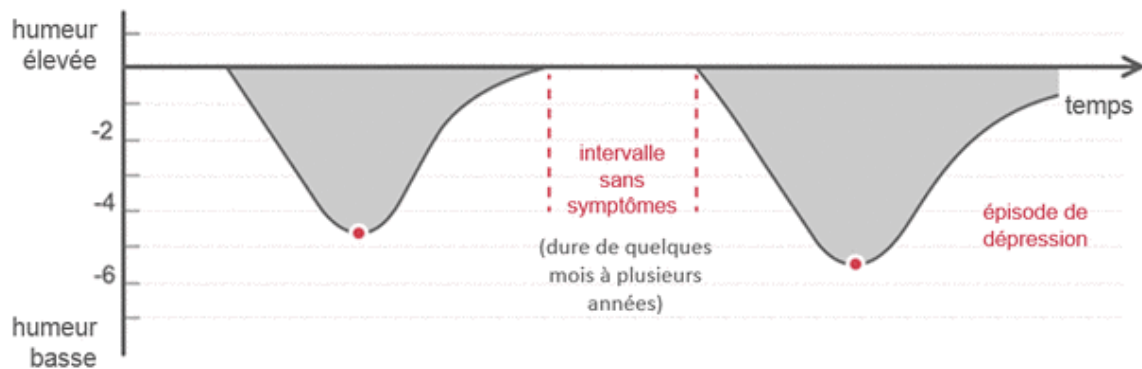
- L'épisode dépressif isolé

La phase ou l'épisode dépressif est la forme de dépression la plus fréquente. Il s'agit d'un seul épisode durant lequel se manifestent un ensemble de symptômes pendant deux semaines jusqu'à des années. Il est estimé que presque la moitié des personnes touchées ne vivent qu'un seul épisode dépressif isolé dans leur vie.



- La dépression récurrente

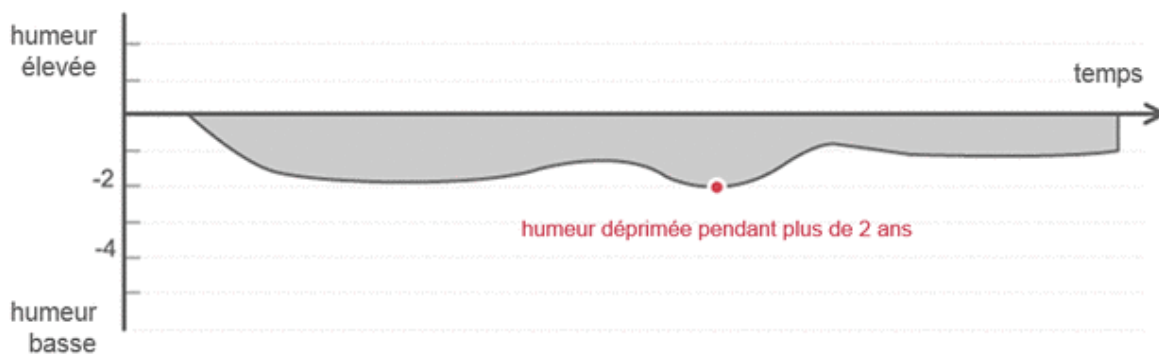
Également appelée dépression majeure ou clinique, la dépression récurrente décrit la répétition d'épisodes dépressifs. Ces phases peuvent durer des mois jusqu'à plusieurs années et de même pour les intervalles entre ces épisodes lors desquelles le patient ne présente plus de symptômes. Parfois elle peut résulter d'un épisode dépressif isolé pas traité ou traité incorrectement.



Document 3 : Représentation graphique d'une dépression récurrente en analysant le taux d'humeur en fonction du temps.

- La dysthymie

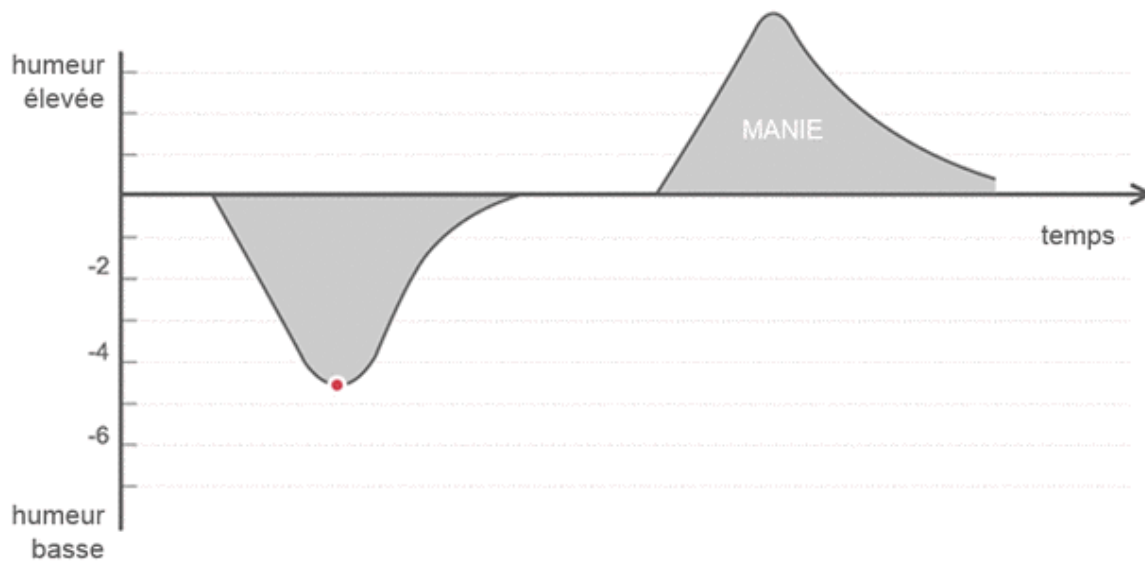
Ce trouble dépressif, plus connu en tant que dépression chronique, est caractérisé par des symptômes plus légers, mais persistants au moins deux ans allant dans certains cas jusqu'à des dizaines d'années. Même si elle affecte moins le fonctionnement des sujets affectés, ils sont à risque de devenir malade de manière plus aiguë ainsi que de souffrir d'une dépression récurrente simultanément. Lorsque les deux formes sont diagnostiquées, il s'agit alors d'une double dépression



Document 4 : Représentation graphique d'une dysthymie en analysant le taux d'humeur en fonction du temps.

2.1.2. La dépression bipolaire I

Auparavant appelé trouble maniaque-dépressif, il survient moins fréquemment que la dépression unipolaire. Contrairement à celle-ci, un trouble bipolaire I est caractérisé par l'alternance des phases dépressives avec des symptômes similaires, ainsi que des phases dites maniaques. Ces poussées maniaques se présentent par une humeur excessivement élevée, l'euphorie étant souvent accompagnée d'hyperactivité, d'agitation et d'un besoin de sommeil réduit anormalement. Du fait que la manie affecte la pensée, le jugement et le comportement social cela peut avoir comme conséquence que la personne en question prenne des décisions déraisonnables qui pourraient lui causer de sévères problèmes. Après cette phase maniaque, il arrive souvent que le sujet tombe immédiatement dans une phase dépressive.



Document 5 : Représentation graphique d'une dépression bipolaire I en analysant le taux d'humeur en fonction du temps.

2.1.3. La dépression bipolaire II

Le trouble dépressif bipolaire II est plus comparable à une dépression récurrente qu'au trouble bipolaire I, puisque les sujets concernés semblent au premier abord uniquement présenter des phases dépressives. En réalité, ils subissent des épisodes dépressifs suivi par des phases d'hypomanie, un état euphorique modéré beaucoup moins intense qu'une poussée maniaque et qui par l'extérieur peut souvent être confondu avec de la joie normale.

2.1.4. Autres troubles liés à la dépression

- Le trouble anxieux et dépressif mixte

L'anxiété est un trouble mental pouvant affecter la qualité de vie de la personne touchée de façon excessive. Elle peut notamment engendrer diverses phobies (p.ex. phobie sociale) et se manifester soit par des attaques de paniques inattendues qui engendrent la peur de nouvelles attaques ou par une anxiété persistante provoquant une préoccupation exagérée face aux problèmes du quotidien. Dans de nombreux cas un trouble anxieux est accompagné de symptômes d'une dépression et vice versa. Chez la plupart des patients c'est l'un des deux troubles qui est dominant, mais lors d'une dépression mixte les deux maladies coexistent de manière égale, ce qui peut causer des symptômes plus sévères.

- L'épisode dépressif psychotique

La dépression psychotique, aussi appelé délirante, est une forme spécifique d'un épisode dépressif et peut être de nature unipolaire ou bipolaire selon le patient. Elle implique de nombreux symptômes psychotiques supplémentaires aux autres symptômes comme les hallucinations, le fait de voir ou entendre des choses irréelles, et des idées erronées voire délirantes. A cause des conséquences parfois irréparables, les personnes souffrant d'une dépression psychotique ont presque toujours un besoin de soins psychiatriques.

2.2. Les périodes à risques

Des chercheurs ont remarqué que les dépressions s'accumulent pendant les saisons sombres tel que l'automne ou l'hiver. Il s'agit alors d'un trouble dépressif saisonnier qui est lié au manque de lumière naturelle. En effet la luminosité diminue de 100 000 lux (unité de mesure de l'intensité de la lumière) les jours d'été ensoleillé à 2 000 lux la plupart des jours d'hiver. En général les sujets affectés s'en remettent rapidement et retrouvent leur fonctionnement normal dès que les jours se rallongent.

La dépression peut donc être influencée par des facteurs externes et certains groupes de personnes semblent être plus à risque d'en souffrir à un moment spécifique de leur vie. L'on compte quatre périodes :

2.2.1. L'adolescence

Avant d'aborder la dépression auprès des jeunes, il est important de distinguer d'un état dépressif et d'une déprime passagère typique de la « crise d'adolescence », n'ayant souvent pas de conséquences relationnelles ou scolaires graves. Il est estimé qu'un adolescent sur huit est touché d'un épisode dépressif et que dans un cas sur trois celle-ci conduit à une tentative de suicide. Pour remarquer la maladie il faut être attentif aux différents symptômes cliniques courant associés à une série d'autres symptômes tel que l'irritabilité, l'agressivité, des troubles de sommeil, des troubles de pensées comme par exemple un enchaînement d'idées illogiques ou une difficulté à formuler une réponse. Le trouble dépressif peut ainsi entraîner des conséquences au quotidien de l'adolescent affecté allant à un désinvestissement scolaire jusqu'aux pensées suicidaires.

Dans de nombreux cas il est impossible aux parents de corréliser tous les symptômes à cette maladie, puisque le dialogue entre les deux parties est devenu difficile du fait qu'à cet âge ils ont souvent du mal à exprimer leurs émotions. Néanmoins des spécialistes indiquent qu'il ne faut pas se freiner à poser des questions spécifiques concernant des idées noires et qu'il est important de savoir que parler de suicide ne provoque pas de passage à l'acte. Généralement, les médecins généralistes sont ceux les mieux placés pour repérer la maladie. Ainsi, il est indispensable à convaincre un adolescent touché d'accepter une consultation. Au sujet de la prise en charge il est formellement déconseillé d'utiliser des médicaments comme premier traitement. A la place, il est plutôt conseillé de toujours commencer par une psychothérapie ayant en première phase comme objectif à protéger l'adolescent, puis l'aider à dépasser ses vulnérabilités.

2.2.2. La maternité

Alors que le « baby blues » est assez connu affectant une femme sur deux après un accouchement, il ne se manifeste que par un épisode généralement léger. En revanche, la dépression périnatale est très méconnue auprès du grand public. Celle-ci concerne environ 15% des femmes enceintes et survient habituellement lors du troisième trimestre de grossesse. Les femmes touchées semblent ne pas pouvoir se réjouir de la venue de l'enfant. Ce sentiment peut être renforcé par des circonstances de vie compliquée tel que des problèmes familiaux ou de couples. Cet épisode dépressif entraîne souvent des troubles de

sommeil, une angoisse importante lors de laquelle ces femmes se sentent débordées et persuadées qu'elles ne pourront pas faire face à leur maternité.

La difficulté principale qu'amène une dépression périnatale est son diagnostic. Même si en soit il est facile de la définir comme par compléter un auto-questionnaire lors d'un entretien prénatal. Cependant, ils ne sont pas utilisés de manière systématique, puisque de nombreux médecins ignorent encore son existence. Une prise en charge thérapeutique est pourtant indispensable ayant non seulement des conséquences pour la femme, mais également pour le futur enfant. La mère a notamment un plus haut risque d'accouchement prématuré ainsi que son épisode dépressif s'évolue en dépression chronique. Quant aux enfants nés de mères en phase de déprime, ils sont souvent plus susceptibles à souffrir d'un trouble d'attachement voire même de troubles anxiodépressif dans leur future vie.

Lorsque la dépression périnatale est diagnostiquée des antidépresseurs n'ayant aucun effet sur le fœtus sont souvent prescrits ainsi que des thérapies psychologiques individuelles ou en groupes.

2.2.3. La maladie

Une maladie chronique est une pathologie reconnue affectant la personne pendant une longue durée et dont l'évolution est généralement lente. Parmi ces maladies chroniques l'on compte par exemple le diabète, les cancers, les maladies cardiovasculaires, respiratoires ou auto-immunes. Souffrir simultanément d'une maladie chronique parfois grave en association avec une dépression n'est pas si rare, puisque la plupart de ces patients subissent fréquemment une fatigue mentale chronique, ce qui est un risque majeur de dépression. Étant donné que la douleur physique est au premier plan dans de nombreux cas, il est souvent difficile d'exposer le trouble dépressif.

Ceci est notamment démontré dans une étude publiée dans la revue *The Lancet* en 2014 qui a été menée sur plus de 20 000 patients d'un cancer de l'Écosse et ont découvert que trois quarts des dépressions présentes n'étaient ni dépistées ni traitées. Même lorsque la dépression est dépistée, il arrive souvent qu'elle ne soit tout de même pas traitée, vu qu'elle est perçues comme conséquence inévitable d'une maladie chronique. Ce manque de prise en charge est regrettable quand l'on sait qu'au moins la moitié des personnes souffrant d'un cancer traversent une période d'anxiété, de peur ou de tristesse et qu'il est estimé que 5 à 10% d'entre eux souffrent d'un épisode dépressif majeur.

2.2.4. La vieillesse

La vieillesse est une période à risque pour de nombreuses raisons. Ainsi, la dépression auprès des personnes âgées est souvent sous-estimée et nié par la personne touchée, par ses proches et même parfois par des médecins. Un épisode dépressif peut être déclenché par de nombreuses différentes raisons tel qu'une retraite mal vécue, un isolement social, des maladies ou des deuils. Les symptômes comme le manque de dynamisme ou la tristesse sont difficiles à repérer du fait qu'ils sont mis sur le compte du vieillissement physique. Il faut donc rester attentif à tout autre symptôme comme une forte anxiété, la fatigue constante ou encore des douleurs diverses, afin d'assurer une prise en charge à temps et adéquate.

Un chiffre soulignant cette problématique est qu'en France presque un suicide sur trois concerne une personne âgée de 65 ans ou plus. En outre, ce taux augmente encore plus avec l'âge comme le montre les chiffres du CépiDc¹ – ISNERM² publié en 2016. Ils ont repéré que 15,4 décès par suicide pour 100 000 habitants pour les personnes âgées de 25 à 54 ans. 18,1 pour les personnes âgées de 55 à 74 ans et 33,3 pour les personnes âgées de 75 ans ou plus. En remarquant également que ce taux est particulièrement plus élevé chez les hommes de 75 ans ou plus avec 55,7 décès par suicide contre 10,9 pour les femmes du même âge. Enfin, il est important d'ajouter que la mortalité globale des personnes âgées, ce qui fait que le suicide représente moins de 1% pour les hommes comme pour les femmes.

2.2.5. La dépression en association avec le stress

Le syndrome général d'adaptation communément connu sous le nom de stress est souvent mis en pair avec un trouble dépressif. Il s'agit d'un ensemble de réactions d'un organisme à de stimuli divers. Cette stimulation de l'axe HPA³ par un agent stressant entraîne une sécrétion de cortisol qui agit sur le système immunitaire, les muscles et le cerveau en libérant de l'adrénaline, de la noradrénaline et du glucose dans le sang. Ceci provoque une réaction d'alarme et lorsque la cause de ce stress perdure (p.ex. le chômage ou une maladie chronique) l'individu concerné peut ressentir plusieurs symptômes affectant son quotidien comme une tachycardie⁴, des insomnies, sueurs, angoisses ou des troubles d'appétit, de mémoire ou de concentration. Les réserves d'énergies du corps s'épuisent alors peu à peu et si cela persiste, l'on peut entrer dans un état d'anxiété chronique.

Après quelques semaines le risque de dépression est élevé surtout auprès de personne ayant des prédispositions génétiques ou ayant vécu des expériences traumatiques comme une séparation précoce, de la négligence, un abus psychologique ou sexuel etc. qui a en fait perturbé le développement correct de l'axe HPA. Lorsqu'un patient tombe en dépression de telle sorte il se retrouve dans un cercle vicieux en ayant un axe de stress suractivé favorisant l'anxiété chronique qui elle continue à entretenir la dépression et ainsi de suite.

Au lieu d'éviter les situations stressantes à chaque fois des spécialistes recommandent à « faire face au stress et le gérer », puisqu'en évitant ce genre de situation cela entretiendrait le trouble dépressif en validant l'idée que la personne touchée ne pourrait pas y faire face alors que généralement c'est le cas contraire.

¹ Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

² Institution National de la santé et de la recherche médicale

³ Axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien ou axe du stress est un système complexe, impliqué dans la régulation des réponses neuroendocriniennes au stress.

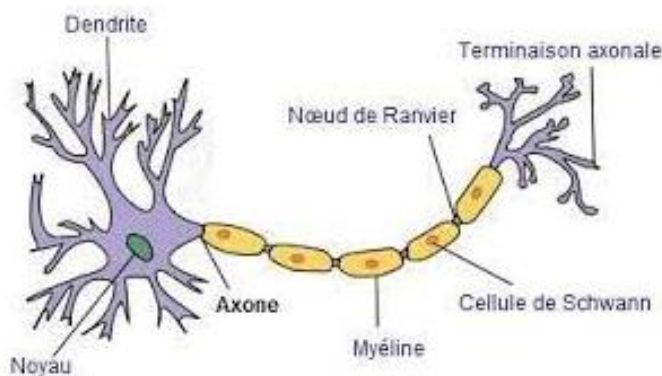
⁴ maladie faisant battre le cœur trop vite

2.3. Les causes

Aujourd'hui les scientifiques ne parlent plus d'une dépression globale, mais plutôt de plusieurs dépressions avec de diverses causes et qui doivent par conséquent être traitées différemment. Ainsi elles résultent dans la plupart des cas d'une interaction complexe entre des facteurs biologiques, environnementaux et sociaux.

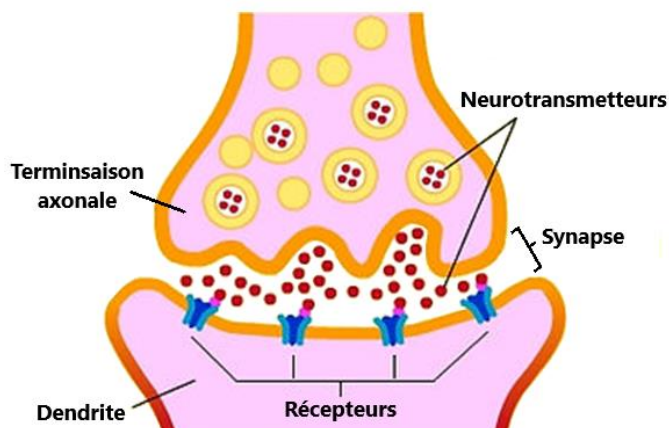
2.3.1. Les facteurs biologiques

Le cerveau est composé de plusieurs milliards de cellules nerveuses qui sont toutes organisées en un réseau neuronal complexe lié aux émotions, aux changements d'humeur et aux comportements d'un organisme. Un neurone est composé d'un corps cellulaire comportant le noyau, d'un embranchement de dendrites qui vont recevoir l'information d'autres neurones et d'un axone qui va diffuser l'information aux terminaisons axonales. L'axone est notamment entouré par des cellules de Schwann qui forment une enveloppe isolante et protectrice appelée gaine de myéline. Ces cellules sont séparées par des nœuds de Ranvier indispensables à la propagation de l'influx nerveux.



Document 6 : Schéma de la composition d'une cellule nerveuse

La terminaison axonale et la dendrite d'une autre cellule nerveuse ne se touchent pas directement, mais sont séparées par une synapse (ou fente synaptique). Cet espace est franchi par des molécules messagères, les neurotransmetteurs. Ainsi, le potentiel d'action qui est l'information transmise en tant que signal électrique le long d'un neurone, permet la libération de neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique. Ces neurotransmetteurs vont ensuite être captés par des récepteurs présents sur la surface de la dendrite et de cette façon l'influx nerveux est transmis du neurone pré-synaptique au neurone post-synaptique.



Document 7 : Schéma sur l'interaction entre terminaison axonale et dendrite

- Déséquilibre chimique en monoamines

Les monoamines (sérotonine, dopamine et noradrénaline) sont des dérivés d'acides aminés et ont comme point commun d'être des neurotransmetteurs excitateurs qui vont donc déclencher un influx nerveux dans le neurone post-synaptique au récepteur spécifique dont le but est de lancer un processus d'action dans le système cérébral. Il ne s'agit donc pas de l'autre catégorie de neurotransmetteurs qui freine ou empêche entièrement le déclenchement du potentiel d'action afin de terminer une action au sein du réseau cérébral et mettre au repos les cellules nerveuses concernées.

L'hypothèse de carence en monoamines indique qu'un déséquilibre chimique de celles-ci serait la cause même des symptômes d'une dépression. En effet, ces trois molécules ont toutes des effets corrélant avec les symptômes d'une dépression :

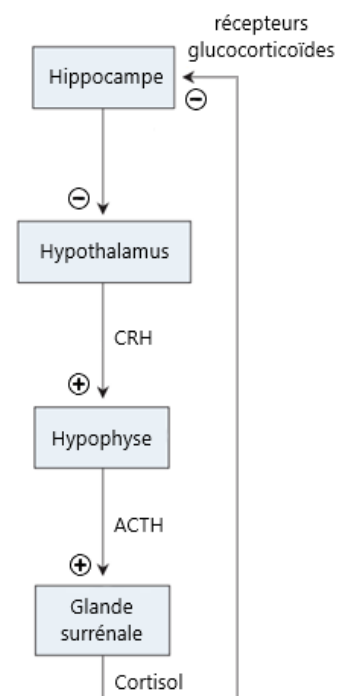
- La sérotonine est connue pour son rôle majeur dans le fonctionnement du cerveau en influençant l'humeur et la sensation de bien-être d'un individu. Mais contrairement à l'idée reçue, cette molécule est principalement synthétisée dans le tube digestif et participe entre autres à la régulation de l'appétit dans l'intestin grêle.
- La dopamine est liée à des réactions diverses tel que la régulation de l'humeur, le sentiment de motivation et de la propension à rechercher du plaisir et de la satisfaction.
- Alors que la noradrénaline est moins connue que les deux autres neurotransmetteurs, elle joue un rôle essentiel à la capacité d'attention, d'apprentissage et intervient également largement dans le processus d'éveil et de sommeil.

Cette théorie provient du fait que de nombreux patients souffrant de dépression présentent une concentration en monoamines, plus particulièrement en sérotonine, plus basse que la norme. Cependant, depuis les dernières années cette hypothèse répandue est largement remise en question dans la recherche scientifique.

- L'axe HHS (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien)

Le système de l'axe HHS est activé par le stress au niveau de l'hypothalamus qui va sécréter du CRH (en anglais corticotropin-releasing hormon) qui, lui, va stimuler la production d'ACTH (hormone corticotropin) par l'hypophyse contrôlant la plupart des glandes endocrines, dont l'hypothalamus. La concentration d'ACTH dans le sang est détectée par la glande surrénale qui va alors sécréter du cortisol, l'hormone de stress. Celui-ci va rejoindre ses récepteurs appelés glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe entraînant un arrêt de sécrétion de CRH. Ces récepteurs sont donc essentiels pour le contrôle négatif de l'axe HHS.

Le stress chronique souvent présent chez des patients atteints de dépressions majeures va entraîner une augmentation de CRH et simultanément un taux plus élevé en cortisol. De plus, le nombre de récepteurs glucocorticoïdes diminue, ce qui empêche l'action inhibitrice du cortisol. Par conséquent l'individu concerné reste dans un état de stress constant.



Document 8 : Schéma du déroulement du système de l'axe HHS

- La prédisposition génétique

Une personne ayant une prédisposition génétique favorisant le développement d'un trouble dépressif ne va pas toujours en souffrir. En effet, il s'agit plus d'une influence pouvant entraîner le développement d'une dépression avec d'autres facteurs « déclencheurs ». Ces facteurs peuvent être le stress, l'alimentation ou la consommation d'alcool qui ont tous une influence sur l'expression des gènes de l'ADN. De ce fait, certaines prédispositions génétiques seraient responsables de 40% de la vulnérabilité à développer une dépression. Ce taux est relativement bas si l'on le compare avec d'autres pathologies mentales comme la schizophrénie étant à 80% ou le trouble bipolaire dont le taux de vulnérabilité est de 90% lorsqu'une personne présente une prédisposition génétique.

Les gènes les plus étudiés sont à présent uniquement ceux codant pour le transporteur de la sérotonine, notamment sur le chromosome 17. Celui-ci est un neuromodulateur, qui est donc une molécule produite par les neurones pouvant moduler la communication entre d'autres neurones et de nombreuses autres fonctions ayant une corrélation avec certaines dépressions. Il y a entre autres des variants du gène TPH2 codant pour l'enzyme de synthèse de la sérotonine qui sont associés à la dépression.

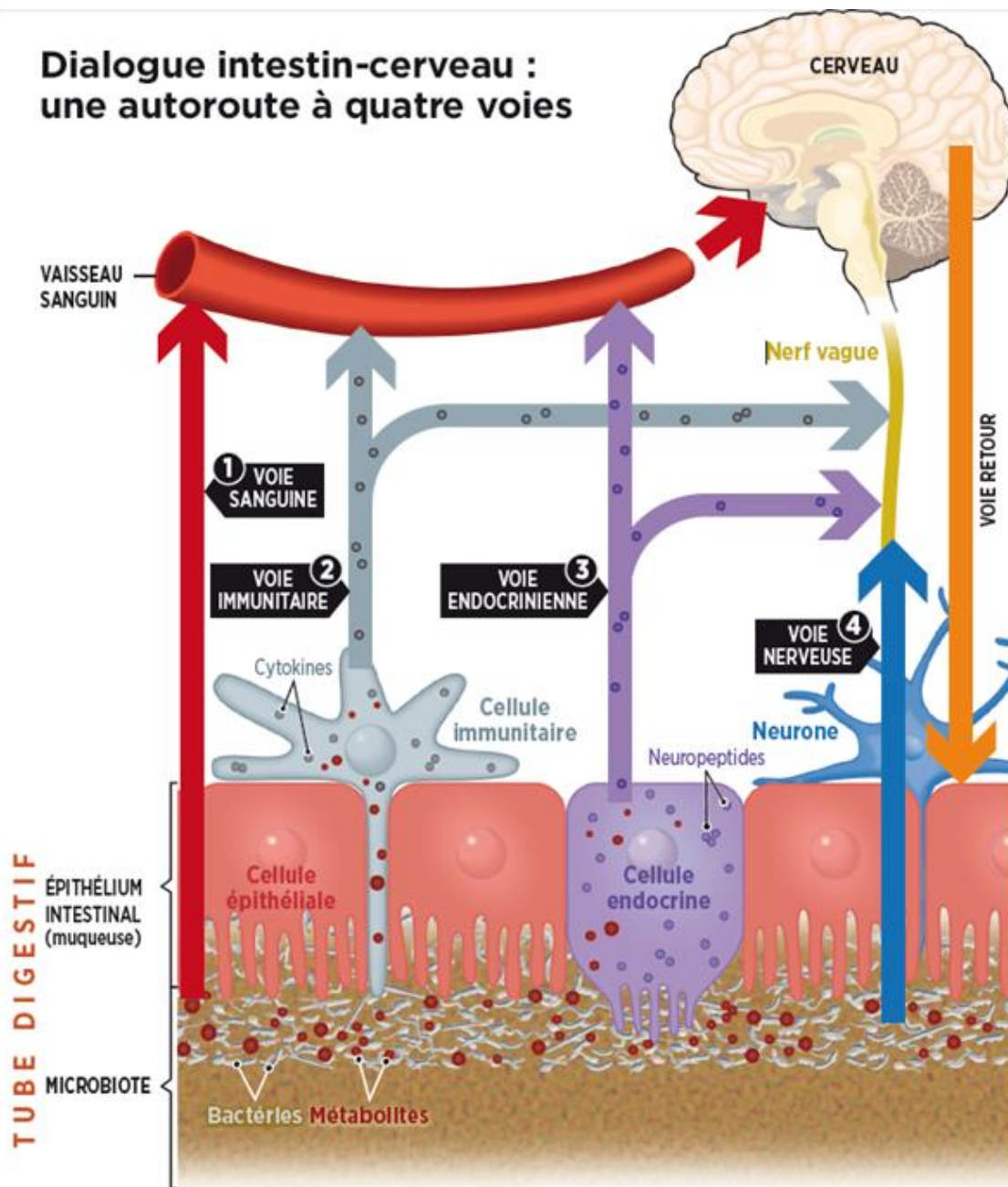
Le gène 5HTT qui code pour la recapture de la sérotonine possède deux allèles, une forme longue (L) et une forme courte (S). Des études ont montré que les personnes qui possèdent les deux allèles courtes (SS) sont considérablement plus à risque à développer une dépression, ainsi que des idées suicidaires après des stress précoces dans l'enfance. Les porteurs des formes longue (LL) semblent au contraire y être plus résistants.

Mais comme évoqué ci-dessus il n'est non seulement question de prédisposition d'une certaine variation d'un certain gène, mais aussi de la manière de leur expression. Ainsi, des chercheurs ont trouvé une différence entre l'expression des gènes auprès de personnes suicidées par rapport à ceux des cerveaux témoins. Ce type de dépressions peuvent souvent être traitées par des antidépresseurs qui vont modifier l'expression dérégulée.

- Le microbiote intestinal

Auparavant appelé « flore intestinale », le microbiote intestinal possède son propre système nerveux et sa paroi cellulaire est colonisée par environ 40 000 milliards de bactéries effectuant de multiples fonctions.

L'une d'elle est de sécréter des molécules (métabolites) qui vont activer différentes cellules intestinales. Certaines bactéries activent des cellules immunitaires qui vont produire des cytokines (activent le système immunitaire du cerveau, créant une inflammation), d'autres activent des cellules endocrines qui produisent des neuropeptides (peuvent modifier le fonctionnement des neurones). Celle-ci vont alors envoyer des signaux au cerveau par voie sanguine, immunitaire, endocrinienne ou nerveuse, comme l'on peut le voir sur le document 9.



Document 9 : Schéma illustrant le dialogue entre l'intestin et le cerveau

Ce dialogue entre l'intestin et le cerveau engendré par les bactéries intestinales est suspecté de non seulement échanger des signaux chimiques, mais surtout que ces signaux influencent le cerveau et son fonctionnement. Selon de nouvelles études une altération du microbiote serait un facteur participant au développement des maladies mentales.

L'une d'elle a par exemple soumis des souris sans microbiote (axéniques) et normales à un stress identique. Le résultat fut que les souris axéniques sécrétaient 3 fois plus d'hormones de stress, comme le cortisol. Ceci illustre entre autres la part de responsabilité des bactéries du microbiote sur le fonctionnement de l'axe de stress. Des études étendues sur l'humain doivent cependant encore être menées.

La dérégulation du microbiote pourrait notamment être à l'origine de l'inflammation cérébrale pouvant également entraîner une dépression majeure.

- Les maladies infectieuses

Plusieurs études d'autopsies rapportent une présence d'inflammation du cerveau auprès des patients ayant subi des épisodes dépressifs majeurs, entre autres dans la zone qui est considéré comme régulateur des émotions. Cette nouvelle perception de la cause d'une dépression s'appuie notamment sur d'autres observations cliniques remarquant que :

- Des patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques présentent une prévalence nettement plus élevée de troubles dépressifs, comme la maladie de Crohn touchant environ 2,2 millions de personnes en Europe.
- Des maladies traitées par immunothérapie avec des cytokines développent souvent une dépression majeure. Les cytokines sont des petites protéines participant à l'activation de la réaction immunitaire, mais favorisant également des inflammations.
- Cette même protéine et d'autres lui étant similaires sont aussi fréquemment retrouvée en quantité plus élevée que la norme dans le sang des personnes souffrant d'un épisode dépressif majeur.
- Certains anti-inflammatoires réduisent considérablement l'état dépressif de certains patients ou augmentent les effets des antidépresseurs.
- L'état inflammatoire provoque une modification du comportement cérébral de sa connectivité, en particulier dans le système de récompense du cerveau entre le septum et le cortex frontal.

A cause de la récente découverte de cette corrélation entre les inflammations et la dépression reste encore peu et mal comprise. Néanmoins, cette nouvelle hypothèse sur l'origine de certaines dépressions permet d'élargir notre perception sur les causes des maladies mentales non seulement d'un point de vue neurologique, mais plutôt de considérer l'organisme en entier afin de trouver un traitement adéquat à la cause de la maladie.

2.3.2. Les facteurs environnementaux

Comme déjà évoqué dans le sous chapitre « La dépression en association avec le stress », des facteurs environnementaux peuvent entraîner un individu étant déjà touché par une prédisposition génétique à tomber dans un ou plusieurs épisodes dépressifs. Ainsi, des manques affectifs pendant l'enfance tel que les deuils précoces, les négligences ou la maltraitance perturbent tous l'axe de stress de l'individu, le rendant hypersensible. De même au cours de la vie adulte dans le cas de deuils, de séparations ou l'une des périodes à risques. Les cerveaux de patients souffrant d'un trouble dépressif semblent manquer d'oxygène. Toutefois, il n'est toujours pas clair si ceci est une des causes de la dépression ou au contraire une des conséquences de celle-ci. L'on remarque par contre que les personnes vivant en haute altitude où l'oxygène se fait rare sont plus sensibles à la dépression et aux suicides.

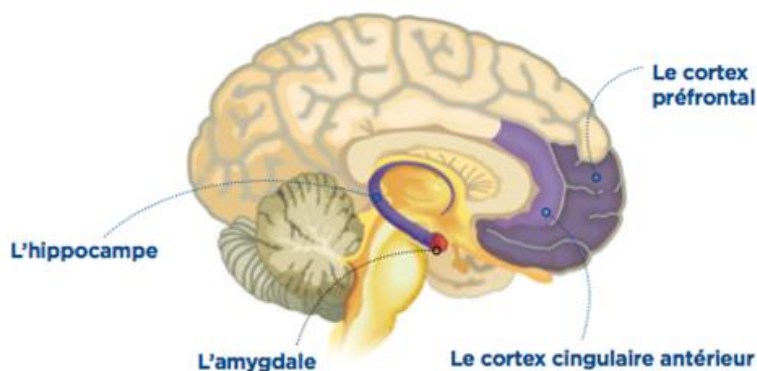
Enfin, le manque de luminosité peut également participer à l'évolution d'un épisode dépressif en agissant sur les taux d'hormones. Dans la rétine les cellules ganglionnaires captent la lumière, puis envoient des signaux à la glande pinéale située dans le cerveau. Lorsque la lumière baisse cette glande active la production de la mélatonine (hormone de sommeil) préparant l'organisme à s'endormir. A l'inverse, au lever du soleil cette production est inhibée. Une personne atteinte de dépression saisonnière est cependant incapable de détruire l'hormone au matin qui va s'accumuler dans l'organisme et provoquer un état d'hypersomnie.

2.4. Conséquences au niveau du cerveau

La maladie se joue souvent en plusieurs actes dont les conséquences deviennent de plus en plus graves pour l'organisme ainsi que le cerveau. Celle-ci affecte le cerveau à un tel point que certains chercheurs qualifient la dépression comme étant une maladie neurotoxique. Alors que le premier épisode dépressif finit dans la plupart des cas par tout seul, un état dépressif non traité prolongé entraîne un risque accru à une récurrence. De plus, chaque nouvel épisode devient plus grave que le précédent avec un risque de résistance aux traitements.

Ceci s'explique par le fait que la dépression agresse certaines parties du cerveau en laissant des séquelles structurelles et fonctionnelles parfois irréparables et fragilisant l'organisme. Ainsi, il y a quatre zones cérébrales qui semblent être touchées :

- L'hippocampe régule le stress et s'occupe de la neurogenèse qui est un phénomène de différenciation par lequel les cellules souches de l'hippocampe se divisent en deux, l'une restant une cellule souche et l'autre se transformant en neurone. Des patients souffrant d'une dépression majeure présentent souvent une atrophie de cette partie du cerveau. De plus, la neurogenèse permet l'apprentissage à l'âge adulte et l'on a remarqué dans plusieurs études que ceux atteints d'une dépression ont du mal à mémoriser et à apprendre de nouveaux comportements.
- L'amygdale est impliquée dans les émotions plutôt négatives tel que l'agressivité ou la peur. Cette zone est en suractivité auprès de la plupart des malades, même s'ils sont en repos entraînant une hyperactivité ou encore une hypersensibilité constante.
- Le cortex cingulaire antérieur est responsable pour la communication entre les structures limbiques (l'hippocampe et l'amygdale) et le cortex préfrontal. Cependant, lors d'une dépression, il n'effectue pas son rôle d'intermédiaire causant une non-régulation des émotions.
- Le cortex préfrontal est surtout responsable pour la prise de décisions et de l'action. Auprès d'un individu touché par une dépression, il fonctionne au ralenti et diminue également de volume. Ceci s'observe surtout dans l'hémisphère gauche étant impliqué dans les sentiments positifs (chez les droitiers), expliquant l'incapacité à prendre des décisions et de « positiver ».



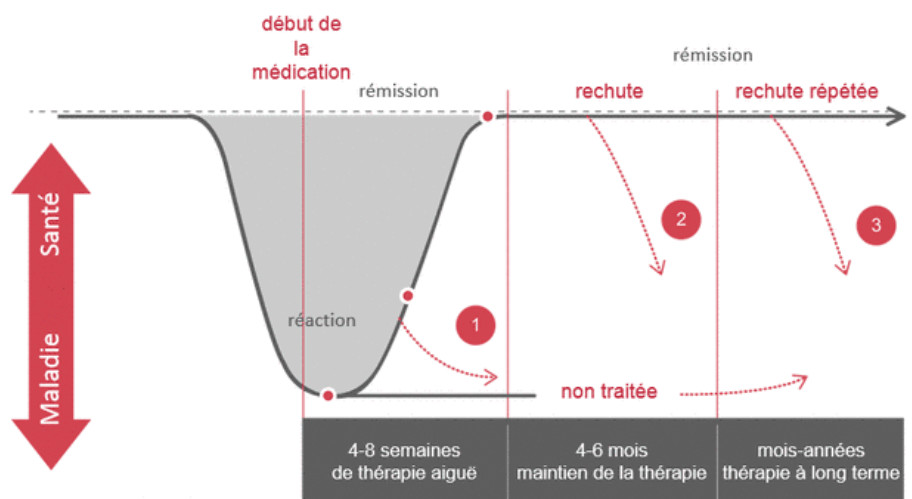
Document 10 : Différentes parties du cerveau affectées auprès de nombreux patients souffrant d'une dépression

Cependant, il faut ajouter qu'il n'est toujours pas clair si toutes ces observations sont réellement des conséquences ou plutôt des causes d'une dépression. Cela vaut de même pour la théorie qu'une inflammation du cerveau ou un déséquilibre du microbiote causerait la maladie, puisqu'il est tout à fait possible que ceux-ci en soient des conséquences.

3. Les antidépresseurs traditionnels

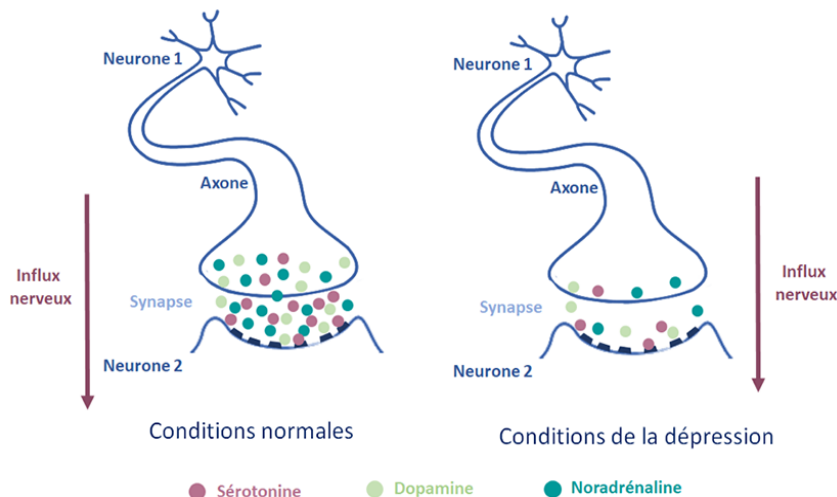
Les antidépresseurs sont des substances chimiques agissant sur le psychisme d'un individu. Afin de réduire les symptômes d'une dépression ils vont stimuler le patient en modifiant la communication entre les neurones. De cette manière ces médicaments influencent dans certains cas la fatigue psychique et physique, alors que dans d'autres cas ils diminuent l'angoisse et améliorent le sommeil en agissant comme sédatif. Enfin, il existe quelques antidépresseurs qui sont à la fois stimulants et tranquillisants.

La thérapie médicamenteuse d'une dépression est généralement divisée en plusieurs phases commençant par une thérapie aiguë à l'aide d'antidépresseurs jusqu'à ce qu'il y ait une réaction ou même une rémission du patient. Cette première phase dure en général 4 à 6 semaines si le traitement fonctionne. Puis, comme l'on peut apercevoir sur le schéma ci-dessous, la thérapie est poursuivie durant 4 à 6 mois afin de prévenir une rechute. Cependant, certains patients auront besoin d'une maintenance de thérapie plus longue, puisqu'un arrêt trop tôt de la prise de médicaments entraînerait un risque de rechute deux fois plus élevé.



Document 11 : Représentation graphique des différentes phases de thérapie

Par ailleurs, il est important d'indiquer que les antidépresseurs traditionnels se basent tous sur l'hypothèse de carence en monoamines. Leur objectif consiste donc à augmenter le taux de ces neurotransmetteurs, surtout celui de la sérotonine.



Document 12 : Comparaison d'une synapse d'un individu sain à celle d'un individu souffrant d'une dépression selon l'hypothèse de carence en monoamines

3.1. Les différentes classifications

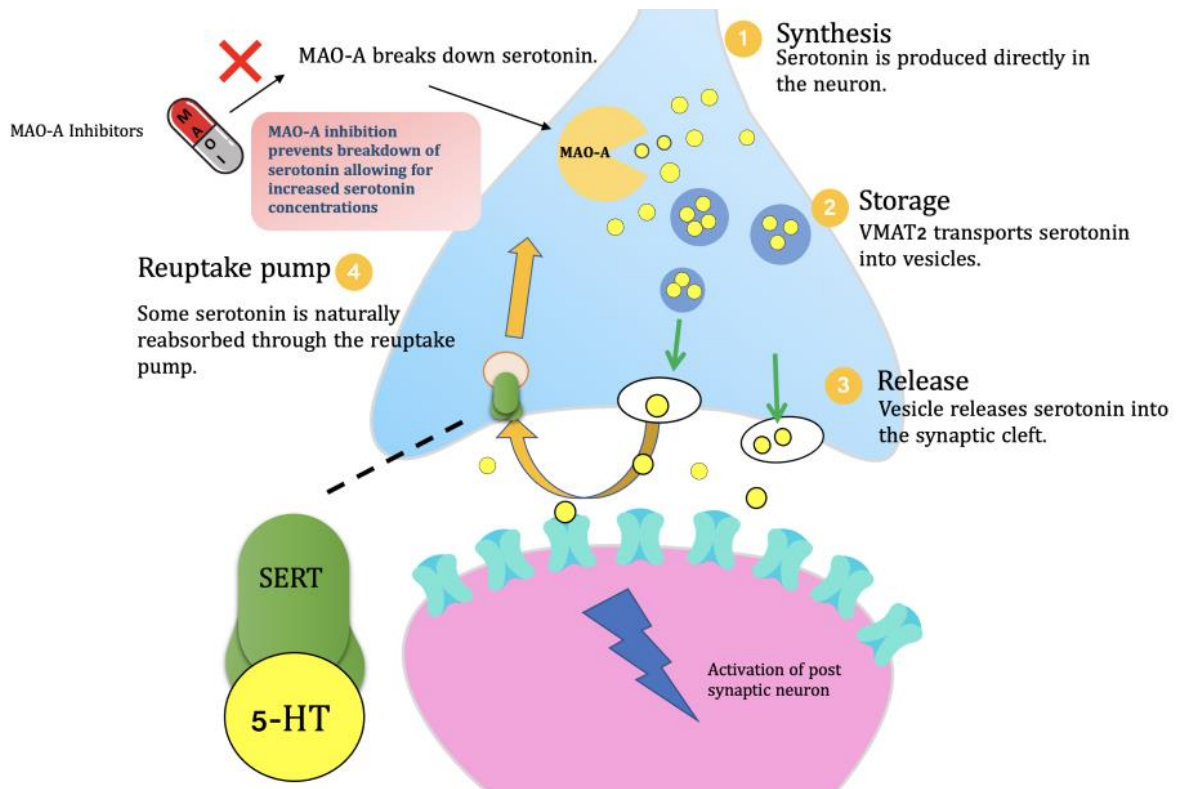
Les antidépresseurs sont généralement répartis en quatre grandes familles selon leur mode d'action et leur effet soit stimulant ou sédatif. Au début de l'histoire des antidépresseurs dans les années 50 ce sont deux familles principales qui s'opposent, d'un côté les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et de l'autre les tricycliques. Puis après de nombreuses années de recherches une deuxième et troisième génération d'antidépresseurs s'y ajoutent étant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de la noradrénaline (IRSN).

3.1.1. Les inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO)

Comme leur nom l'indique, ce type d'antidépresseur bloque l'activité des monoamines oxydases étant un groupe d'enzymes responsables de la dégradation des monoamines. Ceci augmente alors forcément la quantité des neurotransmetteurs impliqués.

Il existe des IAO non sélectifs qui vont bloquer les deux types de monoamine oxydase, A et B. Cependant de nos jours, ils ne sont presque plus utilisés en raison des nombreux effets secondaires et des contraintes alimentaires qu'ils imposent. En effet, ils interagissent avec tous les aliments riches en tyramine comme le chocolat, les fromages fermentés, la bière, le vin, etc. À cause de sa formule chimique très ressemblante à celle des monoamines, la dégradation de la tyramine sera également inhibée. Sa concentration va alors rapidement augmenter dans le système cardiovasculaire en provoquant de cette manière une hypertension artérielle possiblement mortel pour l'individu concerné.

Quant aux IMAO sélectifs, qui vont uniquement agir sur les monoamines oxydases de type A, dont l'interaction alimentaire et médicamenteuse est considérablement réduite. Néanmoins, de nombreux effets secondaires persistent telle que, l'hypertension ou l'insomnie.



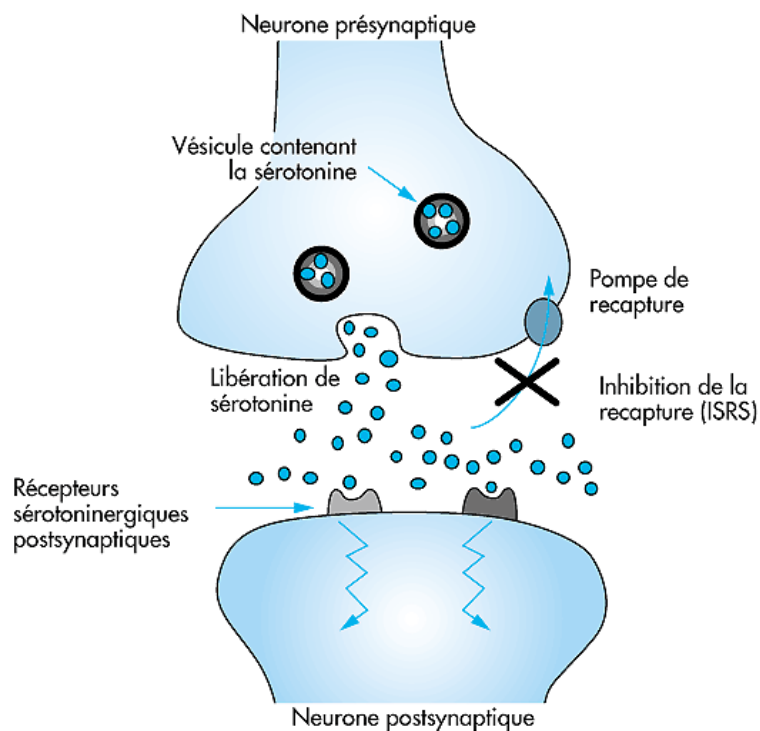
Document 13 : Schéma décrivant l'effet des IMAO au niveau d'une synapse

3.1.2. Les antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs de ce type dérivent tous de l'imipramine, une molécule dont la structure chimique commune est tricyclique. Ces médicaments empêchent la recapture non sélective de neurotransmetteurs telle que la sérotonine, la dopamine et la noradrénaline au niveau des synapses. Ainsi, normalement ils assurent un taux plus élevé de ces neurotransmetteurs sans pour autant se concentrer sur l'un d'eux spécifiquement.

3.1.3. Les inhibiteurs sélectifs de recapture de sérotonine (ISRS)

Comme décrit dans leur nom, les ISRS empêchent la recapture de la sérotonine par le neurone pré-synaptique. La sérotonine est synthétisée à partir d'un acide aminé, le tryptophane, par l'enzyme tryptophane hydroxylase. Le neurotransmetteur est ensuite emballé par une vésicule jusqu'à être relâché dans la fente synaptique. La sérotonine va par la suite se lier aux récepteurs sur le neurone post-synaptique. Mais lors d'un traitement d'ISRS, la sérotonine ne sera pas recapturée par des transporteurs de sérotonine sur la cellule nerveuse pré-synaptique afin d'être recyclé par la monoamine oxydase. De cette façon la sérotonine reste « piégée » dans la fente synaptique, ce qui augmente simultanément sa concentration.



Document 14 : Schéma décrivant l'effet des ISRS au niveau d'une synapse

3.1.4. Inhibiteur de sérotonine et de noradrénaline (IRSNA)

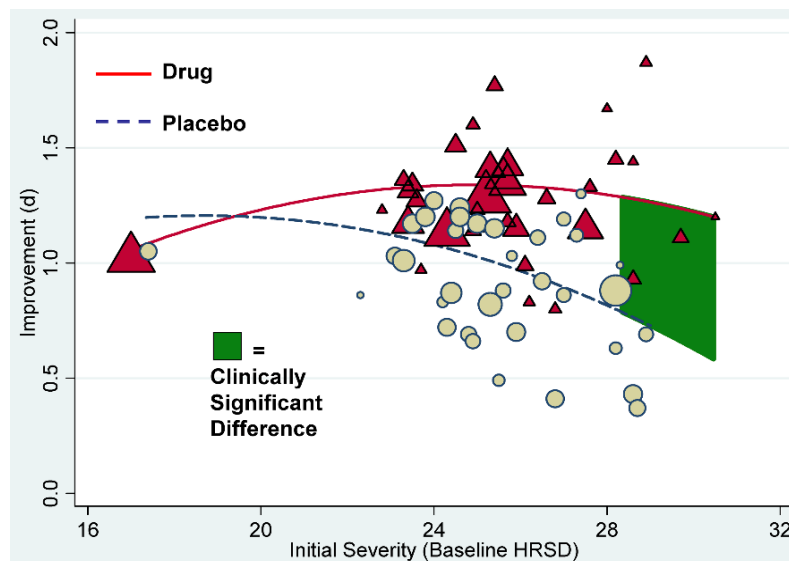
Les antidépresseurs de type IRSNA ont le même mode d'action que les ISRS, mais au lieu de seulement empêcher la recapture de la sérotonine, ils vont faire de même avec la noradrénaline. Celle-ci est synthétisée par la tyrosine, un acide aminé, qui va être transformé en L-DOPA par la tyrosine hydroxylase, qui va ensuite être synthétisé en dopamine, qui elle va enfin être hydroxylée en noradrénaline par la dopamine hydroxylase.

3.2. Leurs controverses

Longtemps présentés comme pilules miraculeuses, les antidépresseurs traditionnels font face à de nombreux doutes. Non seulement l'ampleur de leurs effets secondaires est fortement contestée, mais depuis quelques dizaines d'années c'est également leur efficacité qui est remise en question sachant qu'ils n'ont aucun effet bénéfique auprès d'environ 30% des patients. Ainsi, de nombreuses études se consacrent à observer si le rapport bénéfice/risque est favorable ou au contraire défavorable pour le traitement de dépressions avec antidépresseurs.

3.2.1. Efficacité

La question sur l'efficacité des antidépresseurs ne fait pas consensus entre les scientifiques : D'un côté, l'intérêt de ces médicaments est remis en cause par des études menées comme celle publiée dans la revue scientifique « PLoS Medicine » en 2008. Il s'agit d'une méta-analyse prenant en compte toutes études cliniques publiées et non publiées concernant les antidépresseurs. Les chercheurs concluent que dans le cas de dépressions non sévères, les antidépresseurs ne seraient pas plus efficaces que le placebo et que même en cas de dépressions plus sévères la différence ne serait que relativement faible.



Document 15 : Graphique illustrant de chaque étude l'efficacité des antidépresseurs représentés en triangles rouges et celle des placebos représentés en cercles blanc en fonction de la sévérité des dépressions (défini par l'échelle de Hamilton). Leur taille est équivalent à l'ampleur de l'étude menée. La zone verte indique le point à partir duquel cette comparaison atteint le critère de signification clinique du NICE (National Institute for health and care Excellence).

Au fil des années, d'autres études de ce type sont faites et certains scientifiques vont si loin à remettre en question l'idée derrière l'utilisation des antidépresseurs. Ils remettent donc en cause le lien entre l'hypothèse de carence en monoamines et la dépression.

De l'autre côté, différents scientifiques restent convaincus de l'efficacité de ces médicaments, surtout auprès de patients souffrant de dépressions majeures, tout en admettant qu'ils ne sont pas une solution pour tout le monde.

Cette controverse reflète la complexité de la dépression et ses causes étant loin d'être entièrement compris. Du fait que les mécanismes des antidépresseurs soient multiples, dans la plupart des cas, il est presque impossible de déterminer de façon précise ce qui entraîne leur efficacité, sans compter les nombreux autres facteurs pouvant favoriser la guérison d'un patient.

Finalement, ce sont surtout les troubles dépressifs moins sévères pour lesquels il est difficile de trouver un traitement adéquat où les avis des chercheurs sont cohérents. Certains recommandent un traitement classique avec antidépresseurs et psychothérapie, alors que d'autres essaient d'abord par des alternatives non médicamenteuses.

3.2.2. Effets secondaires

Comme tous les médicaments, les antidépresseurs peuvent avoir des effets indésirables. Ceux-ci varient non seulement en fonction du type d'antidépresseur consommé, mais également de la sensibilité des patients. L'on compte par exemple : des troubles de sommeil, des problèmes digestifs, la prise ou perte de poids, la baisse de tension, la baisse de libido etc. Ils apparaissent généralement au début du traitement, soit après une semaine, alors que les effets des antidépresseurs ne se manifestent uniquement après 2 à 6 semaines. Ceci a tendance à frustrer beaucoup de patients et complique ainsi leur phase de guérison. Néanmoins, il est conseillé de continuer le traitement, puisqu'une grande part des effets secondaires s'améliorent au fil des jours ou des semaines.

En général, le choix d'antidépresseur se base sur la tolérance et les préférences du patient en prenant en compte son dossier médical. L'on peut alors se baser sur la recommandation de la Haute Autorité de Santé (HAS) qui indique :

- En première intention : les ISRS ou IRSN, en raison de leur meilleure tolérance générale.
- En deuxième intention : les antidépresseurs tricycliques, à cause de leurs risques de toxicité cardiovasculaire.
- En troisième intention : l'agomélatine (type d'antidépresseur à part) en raison de sa toxicité hépatique ou le tianeptine (antidépresseur sédatif) qui comporte des risques d'abus et de dépendance.
- Et en dernier recours : les IMAO qui sont uniquement à considérer lorsque toute autre alternative est un échec à cause de leurs nombreux effets indésirables et leurs interactions alimentaire et médicamenteuse.

3.2.3. Risque de dépendance

Tout d'abord, les antidépresseurs ne causent pas de dépendance pharmacologique, ce qui veut dire que les patients ne ressentent pas le besoin d'augmenter leur dose suite à une envie irrésistible. Ils ne sont donc pas comparables à la problématique des anxiolytiques ou somnifères qui eux provoquent souvent une dépendance. De ce fait, les antidépresseurs ne causeraient pas un syndrome de sevrage, mais plutôt un syndrome d'arrêt.

En effet, lorsque les antidépresseurs sont pris au cours d'une longue durée (6 mois ou plus), un équilibre se forme dans le corps. Il est donc important de ne pas arrêter la prise de ces médicaments trop tôt ou de manière abrupte, ce qui pourrait entre autres aggraver les effets

secondaires ou faire survenir des nouveaux comme des vertiges, des nausées ou des tremblements. Ces symptômes du syndrome d'arrêt touchent un peu plus d'un tiers des personnes qui arrêtent leur traitement. C'est pour cela qu'il est essentiel d'être suivi par un médecin ou psychiatre qui va aider le patient à progressivement diminuer la dose.

Même si l'on peut toujours arrêter un antidépresseur sur le plan pharmacologique (puisque'il n'y a pas de risque de dépendance), il faut que la maladie pour laquelle le médicament a été prescrit ait disparu, ce qui n'est pas toujours le cas. Une rechute peut alors se présenter par des symptômes similaires au syndrome d'arrêt. Mais généralement, si les symptômes apparaissent très rapidement il s'agit souvent du syndrome d'arrêt. En revanche, s'ils surviennent après plus d'une semaine et que le traitement a été diminué doucement, cela peut signifier que le patient ait encore besoin du même ou d'un autre antidépresseur afin de contrôler sa dépression.

4. Le traitement avec des psychédéliques

Les psychédéliques sont communément connus sous forme de drogues hallucinogènes tel que le LSD, la MDMA (également appelée ecstasy), la kétamine et de nombreux champignons illicites. Chacune engendre différents effets physiques et présente une variation de durée. Le terme psychédélique fait uniquement référence aux hallucinogènes qui ont un effet sur le système sérotoninergique et ne doivent donc pas être confondus avec les hallucinogènes dissociatifs ou délirants.

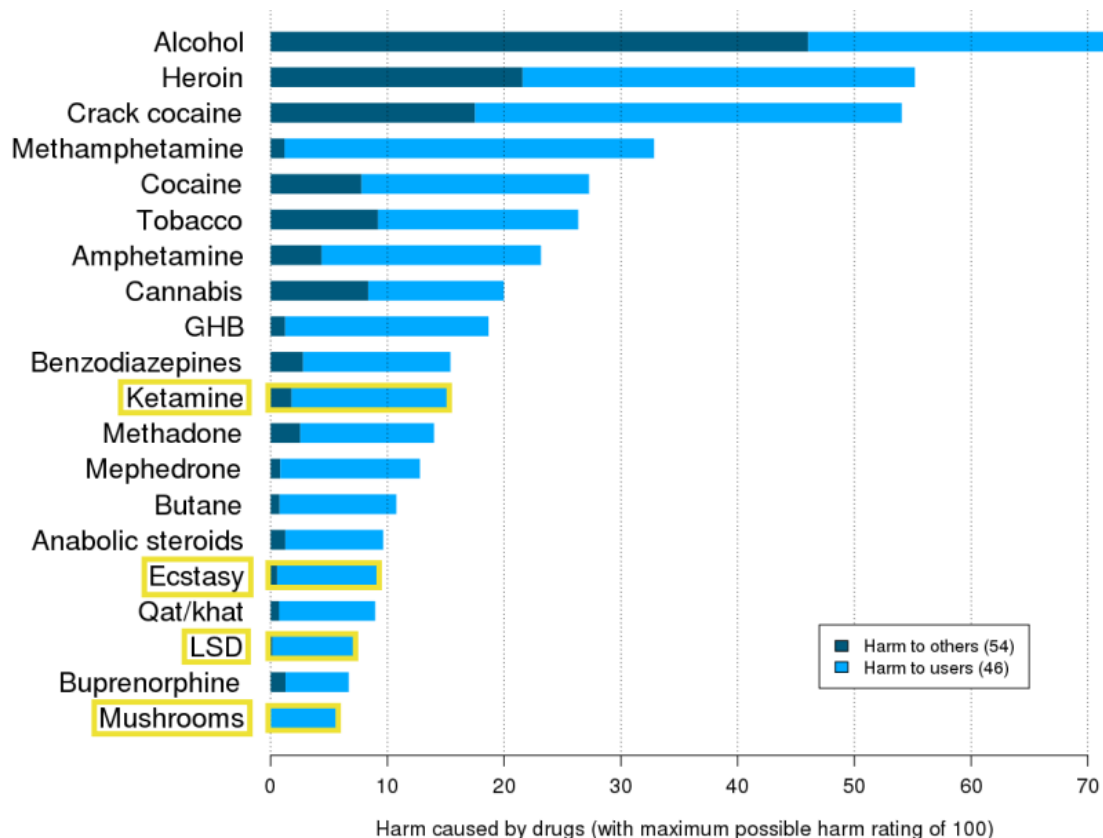
4.1. Leur historique et controverses

C'est dans les années 1950 que la recherche avec les psychédéliques a connue une grande curiosité scientifique. Le LSD étant découvert en 1943 par un laboratoire suisse a été donné gratuitement à tous les chercheurs du monde qui veulent expérimenter avec ou aux thérapeutes voulant l'utiliser comme traitement. La seule contrepartie du laboratoire a été de leur rapporter toutes les découvertes. Entre 1950 et 1965 de nombreuses conférences internationales ont été menées à ce sujet. En 1965, plus de 40 000 patients atteints de troubles psychiques ont reçu de LSD dans le cadre d'études cliniques subventionnées par les gouvernements américains et européens.

Mais, au fil des années suivantes cette substance a de plus en plus été utilisée par le grand public pour des consommations récréatives. Ceci a entraîné beaucoup d'accidents mortels par le manque d'encadrement et le mal dosage de la substance.

Depuis 1971, une convention internationale interdit toutes les substances psychédéliques en les classant comme stupéfiants à fort potentiel d'abus et sans utilité thérapeutique reconnue. Les médias vont ensuite créer un effroi à la population générale face aux psychédéliques en partageant de fausses informations. Les chercheurs sont donc obligés d'arrêter leurs études, alors qu'entre temps il a déjà été prouvé qu'il s'agit de substances très peu addictives et beaucoup moins toxiques que la plupart des médicaments disponibles sur le marché à cette époque. Les études déjà publiées tombent alors dans l'oubli et ce n'est qu'après des décennies qu'ils reviennent en discussion.

En 2009, une étude britannique publiée par « The Lancet » a évalué 20 drogues sur 16 critères : 9 reliés aux dommages que provoque chaque substance sur l'utilisateur et 7 aux dommages causés aux personnes l'entourant. Elle conclut que la classification officielle et les préjugés concernant ces drogues ne reflètent pas leur nocivité réelle. Cependant cela ne veut pas dire qu'elles ne présentent aucun risque lors d'une consommation, puisque de nombreux effets secondaires persistent tel que des attaques de panique et des épisodes psychotiques. Leur usage est notamment fortement contre indiqué pour les personnes schizophrène, bipolaires ou étant sous antidépresseurs.



Document 16 : graphique sur l'ampleur des dommages dus à l'abus de différentes drogues. En bleu foncé les dommages sur l'entourage, en bleu clair les dommages sur l'utilisateur et encadré en jaune les substances psychédéliques.

Dans les années 2010 ce milieu de recherche connaît une résurrection financée par des fortunes privées. Celles-ci sont encore aujourd'hui en pleine recherche dont le but est non seulement à prendre en charge des patients atteints de dépressions résistantes, mais aussi ceux ayant un stress post-traumatique, une addiction sévère à l'alcool, au tabac ou au opiacés. Selon ces chercheurs le risque d'abus dépend surtout du « set and setting » dans lequel « set » fait référence à l'état d'esprit et l'intention pour laquelle l'utilisateur veuille consommer cette substance psychédélique. Quant au « setting », il représente le cadre où a lieu cette expérience, c'est-à-dire son lieu, son ambiance et accompagnement.

D'autres scientifiques restent plus prudents disant que d'une part, les essais cliniques sont difficiles à mener en double aveugle à cause des effets puissants des substances. Les chercheurs impliqués et les patients remarquent donc immédiatement s'il s'agit d'un placebo ou non. D'autre part, le nombre de participants venant en question est très restreint.

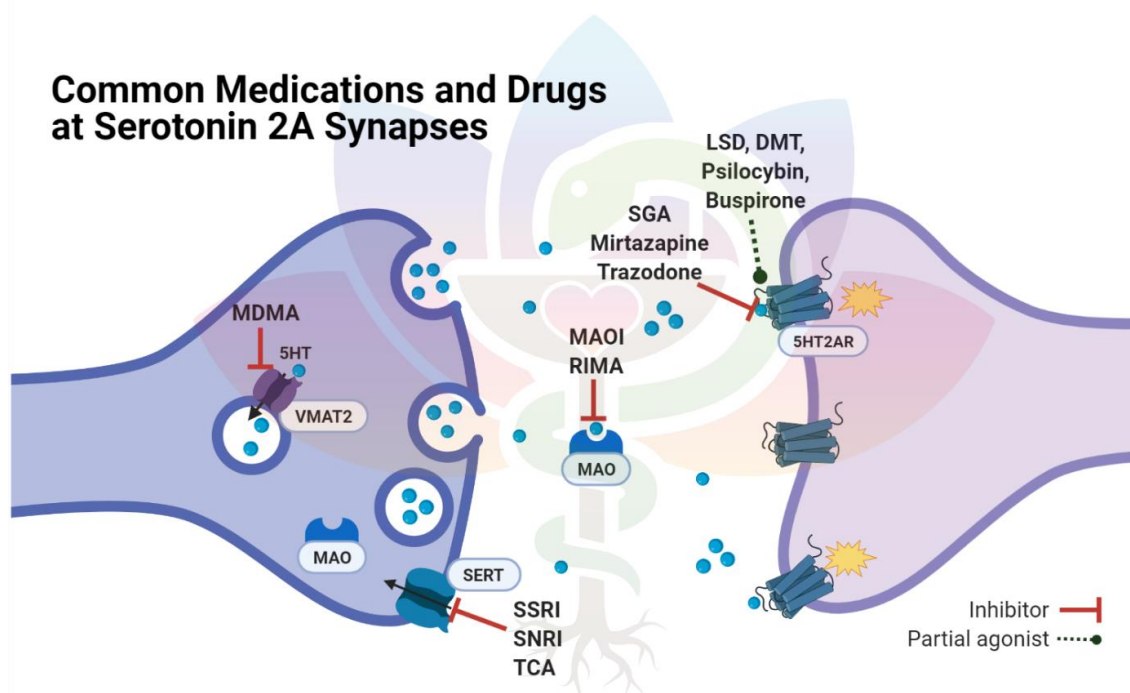
4.2. Leur agissement au niveau neurologique

Tous les psychédéliques n'ont pas le même mode de fonctionnement, mais ils semblent avoir tous une influence sur le système sérotoninergique. Soit, ils agissent sur le neurone pré-synaptique, soit sur le récepteur post-synaptique de sérotonine, nommé 5HT-2AR. Néanmoins, il faut tenir compte du fait que la plupart de ces psychédéliques ont des effets au-delà de ce système purement neurologique.

Les substances phényléthylamine psychédéliques sont des neurotransmetteurs synthétisés à partir de l'acide aminé phénylalanine. L'un des plus commun est la MDMA, qui cause la fuite de sérotonine au niveau des vésicules VMAT2 sur la synapse pré-synaptique en inversant son rôle de recaptage de la sérotonine (voir document 17). Ceci a pour conséquence, qu'il y ait plus de sérotonine au niveau de la fente synaptique. De plus, la MDMA peut aussi lier la sérotonine à un récepteur 5HT-2AR, mais avec une moins haute affinité comparé à d'autres psychédéliques.

Les psychédéliques tryptamines sont des neurotransmetteurs dérivés de l'acide aminé tryptophane et jouent un rôle d'agoniste partiel en liant la sérotonine au récepteur 5HT-2AR. L'on compte par exemple la psilocybine, le LSD ou le DMT. Ils ne vont donc pas augmenter la libération de sérotonine dans la fente synaptique, mais uniquement provoquer une augmentation du signal de sérotonine transmis.

Le fait que ces molécules ne stimulent le récepteur que partiellement pourrait entre autres expliquer pourquoi les overdoses de psychédéliques de ce type sont rarement, même jamais mortelles. Leur risque principal reste donc le « bad trip » qui engendre des visions cauchemardesques et parfois mêmes traumatiques, ce qui nous ramène à l'importance du « set and setting ». Au plus la dose est élevée, au plus le risque d'un bad trip augmente.



Document 17 : Schéma représentant le mode d'action des différents antidépresseurs et psychédéliques

De plus, il semblerait que les psychédéliques interrompent le réseau de mode par défaut (MPD), qui est un réseau s'activant dans différentes régions cérébrales lorsqu'un individu est au repos, étant donc plongé dans ses pensées. Une diminution accrue de l'activité du réseau MPD entraînerait alors selon certaines études une meilleure connexion entre les régions cérébrales disparates. Ainsi, la plasticité cérébrale de l'individu augmente (voir p.26 ; Doc 18).

4.2.1. Exemple de psychédélique phényléthylamine : la MDMA

La MDMA (Méthyldioxy-MéthylAmphétamine) ou couramment appelée ecstasy est surtout connue pour sa consommation dans un cadre festif. C'est une substance dérivée des amphétamines qui ont des effets psychostimulants. Ainsi, elle provoque aussi des effets stimulants, mais qui sont moins intenses que les amphétamines : un état d'euphorie, une augmentation de la communication et une modification la perception sensorielle, surtout le toucher.

- Etudes concernant son effet en tant que traitement contre la dépression

Une étude de 2012 a observé l'effet immédiat du psychédélique auprès de personnes prédisposés ou non à la dépression. Elle comprenait 40 participants, dont 20 ayant reçu de la MDMA et les 20 autres constituant le groupe de contrôle. Leurs résultats montrent que ceux étant prédisposés à la dépression et ayant consommé de la MDMA témoignent d'une réduction significative de leurs symptômes dépressifs.

Pour beaucoup de scientifiques, la MDMA en combinaison avec une psychothérapie serait particulièrement intéressante en tant que traitement contre le syndrome de stress post-traumatique (SSPT). En effet, il y a déjà plusieurs recherches en phase 3, qui comparent donc son efficacité par rapport au traitement classique sur des centaines de participants.

Simultanément, d'autres recherches se consacrent à mieux comprendre les effets à long terme de la MDMA sur le cerveau.

4.2.2. Exemple de psychédélique tryptamine : la psilocybine

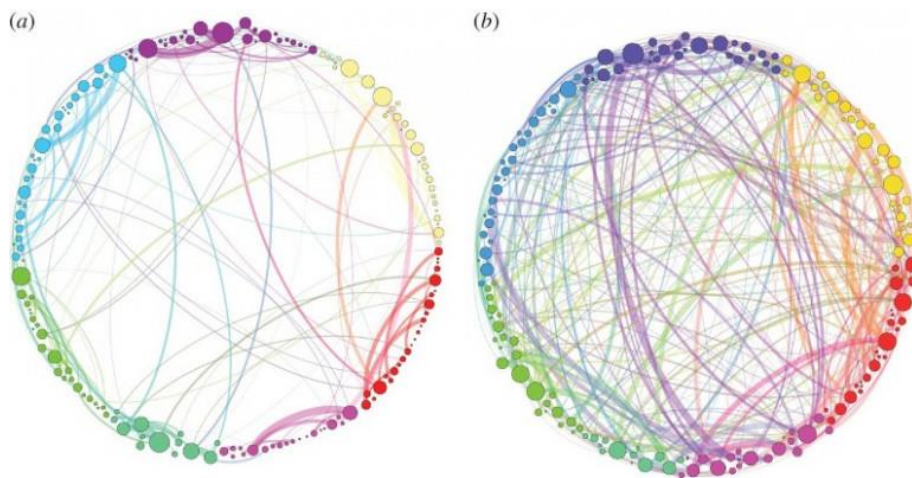
La psilocybine est un ester d'acide phosphorique (la 4-hydroxydiméthyltryptamine, un alcaloïde) et est la substance active de la plupart des champignons hallucinogènes. Lorsque celle-ci est consommée, elle peut provoquer des hallucinations visuelles (intensification des couleurs, modification des formes), auditives (augmentation l'acuité auditive), tactiles (augmentation de la sensibilité du toucher) et parfois synesthésiques (des sons sont vus ou des images sont entendues/ressenties). Une altération de la perception du temps peut également être ressentie.

- Etudes concernant son effet en tant que traitement contre la dépression

Il y a de diverses pistes sur la manière dont la psilocybine affecte le cerveau afin d'améliorer un trouble dépressif et de nombreux groupes scientifiques s'y consacrent.

Ainsi, selon des scientifiques de l'Imperial College London, elle activerait de nouvelles connexions neuronales en inhibant en même temps d'autres réseaux neuronaux habituels auprès du patient. Cette réorganisation entraînerait donc une augmentation de la plasticité

cérébrale en améliorant la communication entre certaines régions du cerveau. L'hyperconnectivité provoquerait une « expansion de l'esprit » et pourrait être l'origine de l'efficacité de la psilocybine. Ils ont pu observer ce phénomène à l'aide de scans IRM (imagerie par résonance magnétique) et ont publié leurs résultats dans le Journal of the Royal Society en octobre 2014. Comme l'on peut observer sur le document 18, des méta-réseaux (des réseaux de réseaux neuronaux) qui ne sont normalement jamais reliés, sont soudainement connectés sous l'influence de la psilocybine. Ils constatent notamment une augmentation de l'activité cérébrale au niveau des zones liés à la pensée émotionnelle. Ce phénomène serait comparable lorsqu'une personne rêve et expliquerait comment les drogues psychédéliques produisent leurs effets psychotropes lors desquels le consommateur se retrouve dans un état de conscience accru qui lui permettrait de « changer de perspectives ».



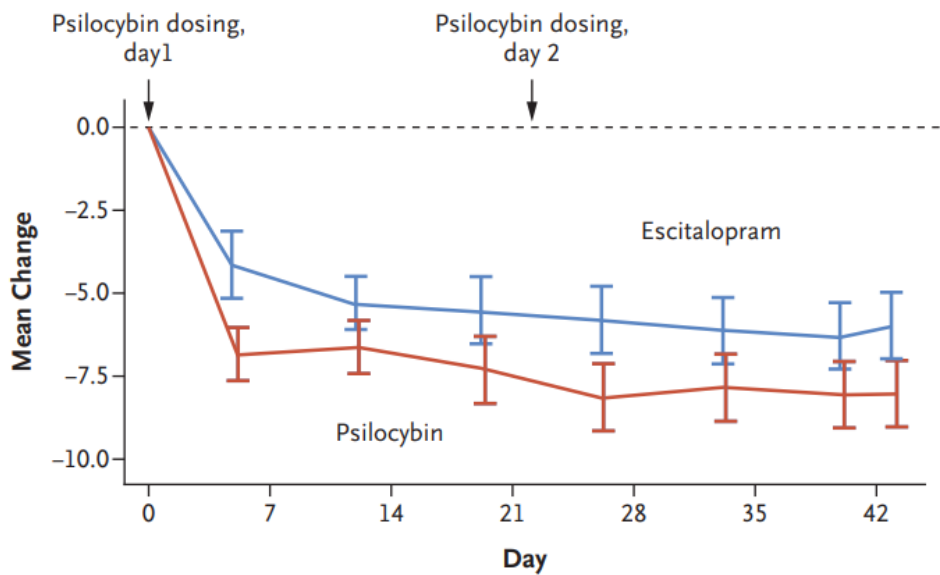
Document 18 : Schéma représentant de manière simplifiée la connectivité des méta-réseaux neuronaux d'une personne à jeun (a) et d'une personne ayant reçu de la psilocybine par injection intraveineuse (b).

Beaucoup de chercheurs y voient un grand potentiel, non seulement pour le traitement de dépressions sévères, mais également pour soulager les patients souffrant de TOC (troubles obsessionnels compulsifs).

En 2016, des scientifiques de l'université de New York montrent qu'un traitement à dose unique de psilocybine combinée à une psychothérapie, soulagerait l'anxiété et la dépression de façon significative de patients atteints de cancers.

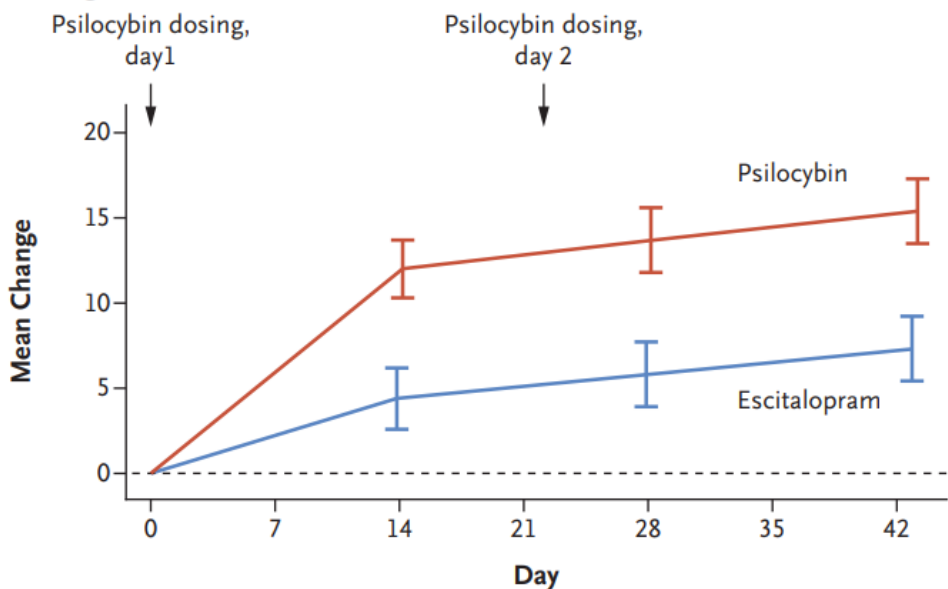
Une autre étude publiée dans la revue de New England of Medicine rapporte que deux doses seraient aussi efficaces que l'escitalopram, un antidépresseur très fréquemment prescrit. Les 59 participants étant tous atteints de dépression majeure ont été divisés en deux groupes, l'un recevant 2 doses de 25mg de psilocybine écartées de 3 semaines ainsi qu'un placebo par jour pendant les six semaines, l'autre groupe a reçu deux doses de 1mg de psilocybine à 3 semaines d'intervalles et un comprimé d'escitalopram par jour. Tous ont également suivi une thérapie psychologique. La sévérité des symptômes dépressifs a diminué dans les deux groupes de manière plus ou moins égale (représenté ci-dessous sur le document 17). Mais la différence se situe surtout au niveau du bien-être des patients (représenté sur le document 18). En effet, 57% des participants ayant reçu une forte dose de psilocybine témoignent de la disparition totale de leurs symptômes après les six semaines contre seulement 28% dans l'autre groupe.

A Change from Baseline in QIDS-SR-16 Score



Document 19 : Graphique comparant l'évolution de la sévérité des dépressions entre les deux groupes. En bleu le groupe escitalopram et en rouge le groupe psilocybine. L'échelle est basée sur le « 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report », abrégée par QIDS-SR-16. Elle se traduit par un score allant de 0 à 27, au plus le score est élevé, au plus la dépression est sévère.

B Change from Baseline in WEMWBS Score



Document 20 : Graphique comparant l'évolution du bien-être des patients entre les deux groupes. L'échelle est basée sur le « Warwick Edinburgh Mental Wellbeing Scale », abrégée par WEMWBS. Elle se traduit par un score allant de 14 à 70, au plus le score est élevé au mieux est le bien-être.

Enfin, une autre étude clinique récente, également publiée dans la revue de New England of Medicine en novembre 2022, a été menée auprès de 233 patients dont leurs traitements précédents ont échoué. Les participants ont été divisés en trois groupes et ont reçu au hasard 1mg, 10mg ou 25mg de psilocybine. Une session dure environ six à huit heures durant laquelle les patients plongent dans un état comparable à un rêve.

Trois semaines après le traitement, les chercheurs ont remarqué une amélioration significative de l'état des participants ayant reçu une dose de 25mg par rapport à ceux qui ont reçu la dose de 1mg. Ainsi, 30% d'entre eux étaient même en état de rémission, contre 8% dans le groupe ayant uniquement reçu 1mg. Seule une patiente a ressenti de l'anxiété et a eu besoin d'un sédatif pendant la séance.

Ces essais étant en phase 2 sont destinés à déterminer le dosage et confirmer l'effet approprié de la psilocybine. Des essais en phase 3 seront effectués cette année sur davantage de participants et vont s'étendre jusqu'en 2025. Alors que le start up est déjà en lien avec la FDA (Food and Drug Administration) et d'autres régulateurs en Europe, d'autres chercheurs se disent être plus prudents face aux effets secondaires potentiels inconnus.

Ces préoccupations se reposent sur le fait que trois des participants ont présenté un comportement suicidaire parmi ceux ayant reçu une dose de 25mg, contre aucun dans les autres groupes. Cependant, d'autres scientifiques parlent du pur hasard, compte tenu du fait que ces événements ont tous eu lieu après plus de 28 jours après le traitement. Tous concluent que davantage d'expériences sont nécessaires afin de répondre à ce type de questions.

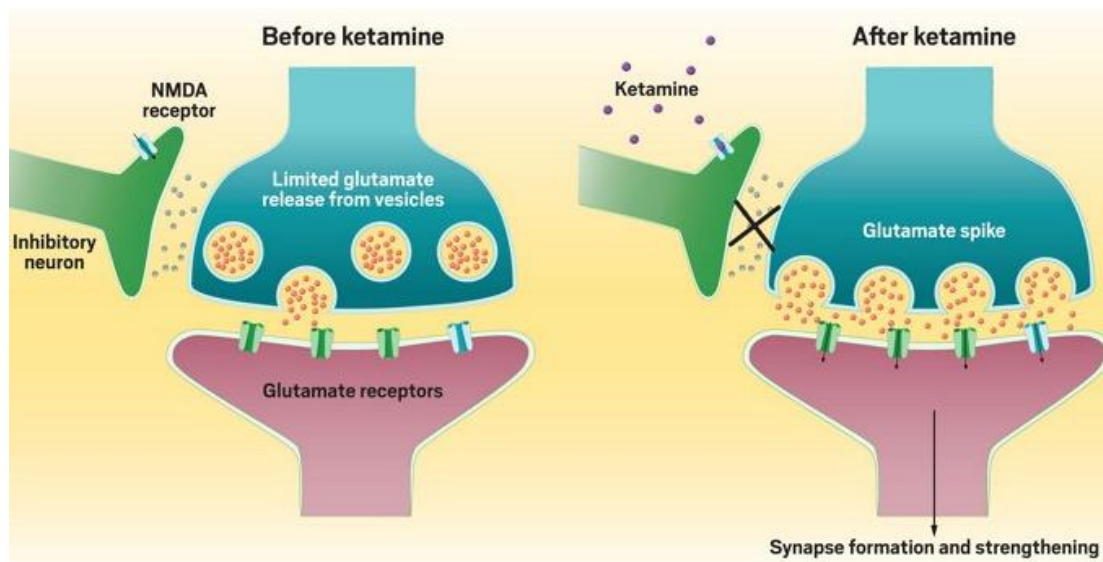
4.2.3. La kétamine

La kétamine est un psychotrope généralement utilisé comme substance anesthésique et sédatif en médecine. Alors que la recherche concernant son utilisation en tant qu'antidépresseur est très avancée, son fonctionnement n'est encore pas entièrement compris d'un point de vue neurologique.

Comprendre son mode d'action est d'autant plus important, sachant que les effets secondaires de la kétamine peuvent être une expérience « hors-corps » et des pics de tension artérielle. Savoir cela permettrait d'utiliser des molécules similaires provoquant les mêmes effets antidépresseurs, mais sans les effets secondaires.

L'hypothèse la plus répandue est que la kétamine déclenche la libération de glutamate (principal neurotransmetteur excitateur) en bloquant les récepteurs NMDA de neurones inhibiteurs. Normalement, ces neurones libèrent des neurotransmetteurs qui vont empêcher d'autres neurones de libérer leurs réserves de glutamate. Lorsque le glutamate est libéré sous l'influence de la kétamine, cela déclenche la formation et le renforcement des synapses dans le cerveau (voir document 21).

Cependant, d'autres molécules qui inhibent également les récepteurs NMDA ne présentent pas cet effet antidépresseur. Ceci laisse alors la place à d'autres mécanismes de la kétamine en dehors de ces récepteurs et encore inconnus. Certains chercheurs se consacrent aux métabolites de la kétamine qui interagissent avec d'autres récepteurs, auparavant ignorés pour leur non-affinité aux récepteurs NMDA. Pour l'instant leur effet a uniquement été testé sur des animaux et des études cliniques en première phase doivent encore être réalisées.

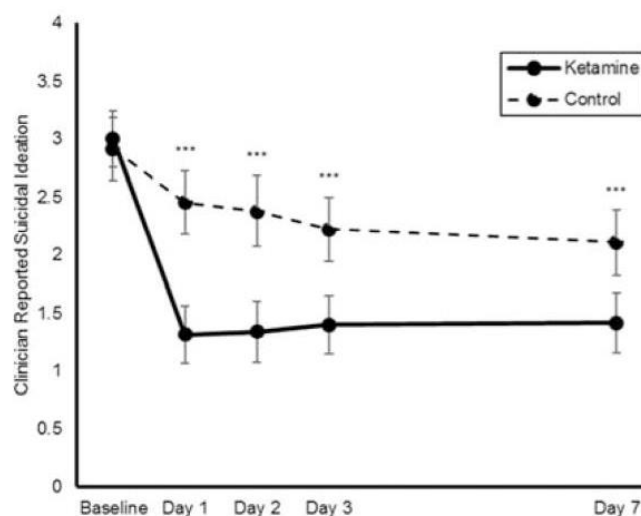


Document 21 : Schéma simplifié du mode d'action de la kétamine. En vert le neurone inhibiteur, en bleu et rose la synapse libérant le glutamate

- Etudes concernant son effet en tant que traitement contre la dépression

Dans les années 2000, plusieurs études randomisées comparant l'effet de la kétamine à un placebo et y trouvent un intérêt dans le traitement des dépressions majeures. Ils ont observé un effet antidépresseur significatif 4 heures après la perfusion qui pouvait augmenter dans les jours suivants. La plupart des études ont utilisé comme placebo le midazolam, afin d'imiter les effets psychoactifs de la kétamine.

En 2018, une méta-analyse a étudiée l'efficacité d'une dose unique de kétamine en réunissant 10 études cliniques comprenant 298 participants. Du fait qu'ils ne prennent qu'en compte les personnes ayant des idées suicidaires, ce chiffre baisse à 167 personnes. Ils constatent que les participants ayant consommé de la kétamine ont vu leurs symptômes dépressifs et leurs idées suicidaires considérablement baisser lors du premier jour par rapport au groupe de contrôle (voir document 22).



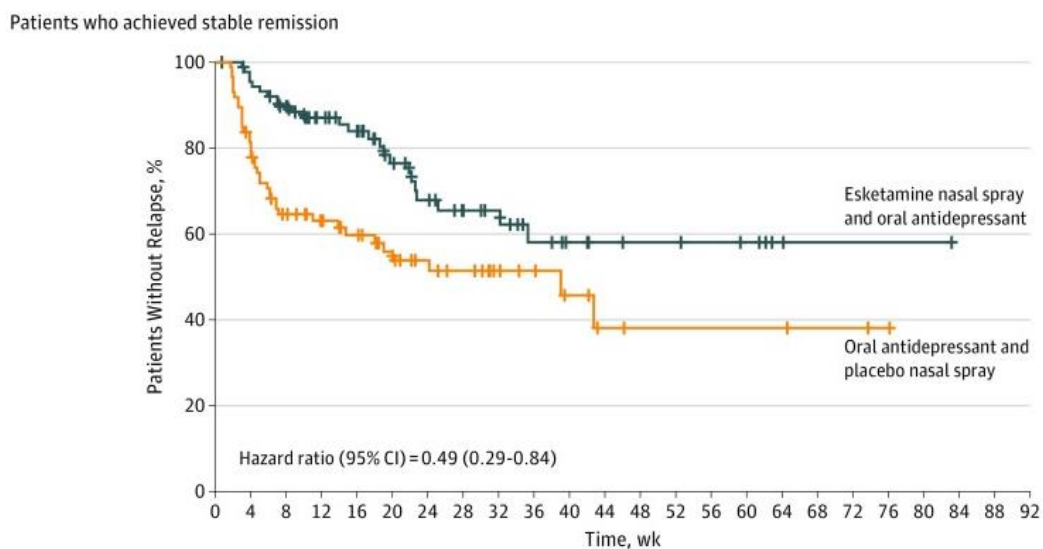
Document 22 : Graphique représentant l'ampleur de l'idéation suicidaire des participant convertis à l'échelle de dépression Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale item 10 (MADRS).

Depuis 2019, un médicament à base d'eskétamine (S-kétamine) a été accordé par la FDA, puis quelques mois plus tard aussi par l'Union européenne. Celui-ci est commercialisé sous le nom de SPRAVATO et est utilisé comme spray nasal. Cette commercialisation est considérée comme l'une des plus grandes évolutions dans le traitement de troubles dépressifs depuis la mise sur le marché du Prozac en 1988.

Le médicament est destiné à des adultes souffrant d'épisodes dépressifs résistants à au moins deux antidépresseurs différents. L'eskétamine devrait notamment n'être utilisée en tant que traitement aigu à court terme et uniquement s'il y a une urgence psychiatrique selon une évaluation clinique. Cette limitation est due au manque de compréhension de la manière dont la kétamine interagit avec le corps.

La quantité de 28mg au total par deux pulvérisations (une par narine) se repose sur 4 études randomisées. L'eskétamine est administré par le patient lui-même sous la surveillance directe d'un professionnel de santé pendant environ 40 minutes. Puis en suit une phase d'induction de 1 à 4 semaines et d'une phase d'entretien avec les mêmes doses, mais à des intervalles plus éloignés jusqu'à la fin du traitement.

En 2019, une étude est publiée concernant les effets antidépresseurs de l'eskétamine après un traitement intranasal de 16 semaines chez 297 patients souffrant de dépressions résistantes et étant sous traitement d'antidépresseur. Un sevrage randomisé est fait, lors duquel un groupe continue le traitement à l'eskétamine et l'autre passant à un placebo. L'on observe que le délai d'une rechute est significativement plus long auprès des patients continuant le traitement et même plus efficace en long terme par rapport au groupe placebo. De plus, aucun des patients sevrés sous placebo n'ont montré de signes de manque.



Document 23 : Graphique représentant le taux de pourcentage des patients en rémission sans subir de rechute au cours des semaines. En vert le groupe eskétamine et en jaune le groupe placebo. Les participants des deux groupes ont également été sous traitement d'antidépresseur traditionnel.

Finalement, il est important de noter que même si les effets de la kétamine sont rapides, tous les patients n'y répondent pas, sachant que le taux de rémission se trouve entre 50% et 70% selon les études. De diverses équipes scientifiques cherchent alors à identifier des caractéristiques de ces deux groupes pour permettre un traitement encore plus efficace.

5. Conclusion

En concluant, j'ai l'impression que les troubles psychologiques sont de plus en plus mis en scène et pris au sérieux par le grand public. Même si ce changement se déroule plutôt lentement, les choses évoluent dans la bonne direction. Ceci est notamment encouragé par de nombreuses associations entièrement dédiées à sensibiliser les gens à ce sujet, surtout pendant le mois d'octobre au Luxembourg par la ligue Luxembourgeoise d'Hygiène Mentale et pendant le mois de mai plus globalement étant symbolisé par un ruban vert.

Afin qu'il y ait un changement dans le type de traitements, il faudrait également prendre en considération les controverses des antidépresseurs. L'on peut par exemple nommer la longue période d'attente des effets désirés se produisant 2 à 6 semaines après, alors que les effets secondaires apparaissent dès le début du traitement. De plus, un arrêt immédiat reste impossible, ce qui rallonge encore davantage le temps de traitement et tout cela remet en question leur nécessité. Pourtant, il ne faut pas tous les condamner, puisqu'il reste 70% de patients qui y répondent positivement, mais en même temps aussi 30% qui n'ont alors aucune autre alternative médicamenteuse en ce moment.

Concernant les psychédéliques en tant que traitement contre les troubles dépressifs, il est plus question d'attendre les résultats des études en cours. La plupart de celles-ci se trouvent en phase 3 dont le but est alors de certifier leur efficacité et leur tolérance sur un grand nombre de patients pendant une période prolongée.

Puis, si les résultats sont en faveur des psychédéliques, cela entrainerait d'autres questions concernant leur décriminalisation dans les différents pays et la manière dont elle se déroule. Cela est notamment déjà mis en place pour l'utilisation de la psilocybine auprès de patients souffrant de SSPT ou de dépression résistante dans quelques états américains et depuis 2023 également en Australie.

Finalement, il serait intéressant d'avoir une conversation avec un psychiatre pouvant peut-être ajouter d'autres idées ou appréhensions à ce sujet et aussi avoir plus d'informations sur le positionnement du Luxembourg.

6. Sources

La dépression et ses différents types:

<https://www.prevention-depression.lu/a-propos-de-la-depression/les-sous-types-de-depression/>

<https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/maladies-chroniques/maladie-mentale/est-depression.html>

<https://www.helsana.ch/fr/blog/psyche/maladies-psychiques/types-de-depression.html>

<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/symptomes-diagnostic-evolution#:~:text=Le%20diagnostic%20d'%C3%A9pisode%20d'%C3%A9pressif%20caract%C3%A9ris%C3%A9%20est%20pos%C3%A9%20%3A,autres%20sympt%C3%B4mes%20de%20la%20d%C3%A9pression.>

<https://www.la-depression.org/comprendre-la-depression/types-de-depression/les-troubles-unipolaires/>

Les personnes à risque

https://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=depression_saisonniere_pm

<https://www.hug.ch/sante-psychique-perinatalite/qu-est-ce-qu-depression-perinatale#:~:text=Qu'est%20ce%20que%20la,n'est%20pas%20le%20cas.>

<file:///C:/Users/BerEl/Downloads/1-s2.0-S221503661470313X-main.pdf>

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/CNBD_Prevention_du_suicide_Propositions_081013.pdf

[https://s3-eu-west-](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/static.hospimedia.fr/documents/208392/5451/suicide_senior2.pdf?1591866010)

[1.amazonaws.com/static.hospimedia.fr/documents/208392/5451/suicide_senior2.pdf?1591866010](https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/static.hospimedia.fr/documents/208392/5451/suicide_senior2.pdf?1591866010)

Article du magazine *Sciences et Avenir* « Anxiété, stress, dépression – Les nouveaux traitements » publié en février 2015 :

<https://cdn.cafeyn.co/reader.html?lang=fr&publicationId=136&issueId=1900967>

Les causes

<https://theconversation.com/depression-et-inflammation-le-role-emergent-du-systeme-immunitaire-en-psychiatrie-171459>

<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/biologie-neurone-209/>

[https://www.la-vie-](https://www.la-vie-naturelle.com/blog/post/neurotransmetteurs#:~:text=Qu'est%20ce%20qu',notre%20syst%C3%A8me%20nerveux%20et%20c%C3%A9r%C3%A9bral.)

[naturelle.com/blog/post/neurotransmetteurs#:~:text=Qu'est%20ce%20qu',notre%20syst%C3%A8me%20nerveux%20et%20c%C3%A9r%C3%A9bral.](https://www.la-vie-naturelle.com/blog/post/neurotransmetteurs#:~:text=Qu'est%20ce%20qu',notre%20syst%C3%A8me%20nerveux%20et%20c%C3%A9r%C3%A9bral.)

<https://www.cmaj.ca/content/cmaj/180/3/305.full.pdf>

Les antidépresseurs traditionnels

<https://www.prevention-depression.lu/pour-les-professionnels/medecins-generalistes/les-antidepresseurs/>

https://www.doctissimo.fr/html/psychologie/deprime/ps_101_resseurs.htm

<https://www.passeportsante.net/sante-mentale/deprime-depression?doc=antidepresseur-tricyclique#:~:text=Les%20antid%C3%A9presseurs%20tricycliques%20sont%20des,m%C3%A9me%20mol%C3%A9cule%20%3A%20l'imipramine.>

<https://www.planetesante.ch/Magazine/Psycho-et-cerveau/Deprime-hivernale>

http://cidx.online/Choisir_antidepresseur_optimal_pour_traiter_le_trouble_depressif_majeur.html

<https://www.allodocteurs.fr/antidepresseur-quest-ce-que-le-syndrome-de-sevrage-32892.html>

<https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.0050045&type=printable>

<https://www.pharmacorama.com/2008/03/antidepresseurs-placebo-controverse/>

Le traitement avec des psychédéliques :

Article du magazine *l'OBS* « Les psychédéliques pour soigner la dépression ? » publié en mai 2021

<https://www.neonmag.fr/les-psychedeliques-pourraient-aider-a-lutter-contre-la-depression-selon-une-nouvelle-etude-559646.html#:~:text=Trois%20semaines%20apr%C3%A8s%20l'essai,de%20r%C3%A9f%C3%A9rence%20pour%20la%20d%C3%A9pression.>

<https://www.lefigaro.fr/sciences/un-traitement-psychedelique-contre-la-depression-une-nouvelle-etude-contribue-au-debat-20221103#:~:text=%C2%ABUne%20fen%C3%AAtre%20d'opportunit%C3%A9%20th%C3%A9rapeutique%2%BB&text=La%20prise%20de%20psilocybine%20entra%C3%A9ne,c%C3%A9r%C3%A9brale%20C%20a%20expliqu%C3%A9%20James%20Rucker.>

<https://www.vidal.fr/actualites/22727-episode-depressif-majeur-comparaison-de-l-efficacite-et-de-la-tolerance-de-21-antidepresseurs-the-lancet.html>

<https://www.vidal.fr/actualites/26778-depression-la-ketamine-porte-d-entree-vers-de-nouveaux-traitements.html>

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001312/abstract>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6717708/>

<https://www.spiritpharmacist.com/blog/introduction-to-psychedelic-tryptamines>

<https://www.spiritpharmacist.com/blog/serotoninintro>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811919302952>

La MDMA

<https://www.mindbloom.com/blog/can-mdma-help-with-anxiety-depression>

La psilocybine

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2032994?articleTools=true>

<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206443>

<https://www.passeportsante.net/sante-mentale/deprime-depression?doc=psilocybine-effet-sur-depression>

<https://www.futura-sciences.com/sante/breves/drogues-hallucinogenes-cette-zone-cerveau-influencerait-votre-reponse-champignons-hallucinogenes-2460/>

https://www.sciencesetavenir.fr/sante/comment-les-champignons-hallucinogenes-rearrangent-le-cerveau_28062

<https://royalsocietypublishing.org/doi/epdf/10.1098/rsif.2014.0873>

Kétamine

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5794524/pdf/nihms900893.pdf>

<https://cen.acs.org/biological-chemistry/neuroscience/Ketamine-revolutionizing-antidepressant-research-still/98/i3>

<https://www.vidal.fr/actualites/26778-depression-la-ketamine-porte-d-entree-vers-de-nouveaux-traitements.html>

<https://www.vidal.fr/actualites/25942-depression-resistante-spravato-nouvel-antidepresseur-a-base-d-esketamine-en-solution-pour-pulverisation-nasale.html>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31166571/>

Sources des documents

Doc 1 <https://www.prevention-depression.lu/wp-content/uploads/2017/11/df0852d830.png>

Doc 2 <https://www.prevention-depression.lu/wp-content/uploads/2017/11/episode-depressif-isole.jpg>

Doc 3 <https://www.prevention-depression.lu/wp-content/uploads/2017/11/depression-majeure.png>

Doc 4 <https://www.prevention-depression.lu/wp-content/uploads/2017/11/dysthymie.png>

Doc 5 <https://www.prevention-depression.lu/wp-content/uploads/2017/11/trouble-maniaco-depressif.png>

Doc 6 https://cdn.futura-sciences.com/buildsv6/images/largeoriginal/4/8/4/4845b46c32_50034180_neurone-dr.jpg

Doc7 https://static.wixstatic.com/media/8d84bb_bd6551594268468286a6f9b1850b33db.jpg/v1/fill/w_344,h_237,al_c,q_80,usm_0.66_1.00_0.01,enc_auto/8d84bb_bd6551594268468286a6f9b1850b33db.jpg

Doc 8 https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQNpivOiYvEev5ZDJL_crsDsesqeyNEYcbOeCVGb4b42CF1Czk

Doc 9 <https://www.sciencesetavenir.fr/assets/referentiel/file/15501705.png>

Doc 10 <https://www.sciencesetavenir.fr/assets/referentiel/file/13815482.png>

Doc 11 <https://www.prevention-depression.lu/wp-content/uploads/les-antidepresseurs.png>

Doc 12 <https://institutducerveau-icm.org/wp-content/uploads/2020/07/mcanismes-biologique-dpression.png>

Doc 13 <https://psychscenehub.com/psychinsights/maoi-psychopharmacology/>

Doc 14 <https://technoplus.org/wp-content/uploads/sites/2/2014/08/Syndrome-s%C3%A9rotoninergique.gif>

Doc15 <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/figure/image?size=large&id=10.1371/journal.p.med.0050045.g002>

Doc16 <https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/2c/HarmCausedByDrugsTable.svg/310px-HarmCausedByDrugsTable.svg.png>

Doc 17 https://kajabi-storefronts-production.global.ssl.fastly.net/kajabi-storefronts-production/blogs/32925/images/lavug6TRdukDHuk9weT5_5HT_Synapse_Normal_Drug_Classes_copy_2.png

Doc 18 <https://royalsocietypublishing.org/cms/asset/b2dd8991-eb92-4885-9bf2-ea9db536565d/rsif20140873f06.jpg>

Doc19&Doc20 https://www.nejm.org/na101/home/literatum/publisher/mms/journals/content/nejm/2021/nejm_2021.384.issue-15/nejmoa2032994/20210410/images/img_medium/nejmoa2032994_f1.jpeg

Doc 21 [https://s7d1.scene7.com/is/image/CENODS/09803-feature1-mechanism?\\$responsive&wid=700&qI=90,0&resMode=sharp2](https://s7d1.scene7.com/is/image/CENODS/09803-feature1-mechanism?$responsive&wid=700&qI=90,0&resMode=sharp2)

Doc 22 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/instance/5794524/bin/nihms900893f2a.gif>

Doc 23 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6551577/bin/jamapsychiatry-76-893-g002.jpg>